Ein Computer-gesteuertes Verfahren zur quantitativen Bestimmung der regionalen Gehirndurchblutung narkotisierter und wacher, frei beweglicher Versuchstiere mittels Wärmeclearance

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Physik
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Horst Apfel
aus Heidelberg

1980

Ein Computer-gesteuertes Verfahren zur quantitativen Bestimmung der regionalen Gehirndurchblutung narkotisierter und wacher, frei beweglicher Versuchstiere mittels Wärmeclearance

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Physik
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Horst Apfel
aus Heidelberg

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1980
Dekan : Prof. Dr. W. Prandl
1. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Betz
2. Berichterstatter : Prof. Dr. G. Breitling
3. Berichterstatter : Prof. Dr. W. Güttinger
4. Berichterstatter : Prof. Dr. V. Braitenberg

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. E. Betz

für die großzügige Förderung dieses Arbeitsprojektes und für viele sachkundige Anregungen,

Herrn Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg

für sein Interesse an dieser Arbeit und für wertvolle Diskussionen,

Herrn K. Ulmer und Herrn A. Beyhl

für ihre technische Unterstützung und Mithilfe und

der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 71) für ihre apparative Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Globale-regionale Durchblutung	1
1.2. Methoden zur Bestimmung der regionalen Gehirndurchblutung	2
1.3. Übersicht über das verwendete Verfahren	6
2. Ausgewählte Mechanismen der Steuerung und Beeinflussung der Gehirndurchblutung	10
3. Übersicht über die Theorie des Durchblutungs-meßverfahrens	12
3.1. Der Wärmeaustausch zwischen Blut und Gewebe	12
3.2. Differentialgleichung des Wärmetransports im Gewebe	13
4. Experimentelle Methodik	19
4.1. Anpassung des Meßprinzips auf die Untersuchung der regionalen Durchblutung verschiedener Gehirngebiete	19
4.2. Aufbau und Eigenschaften der Meßsonden	23
4.2.1. Aufbau und Herstellung	23
4.2.2. Temperaturfühler	27
4.2.3. Bestimmung der Widerstands-Temperatur-Charakteristik der Thermistoren	29
4.2.4. Thermische Zeitkonstante der Meßsonden	32
4.3. Meßanordnung zur Aufnahme der Clearancekurven	33
4.3.1. Widerstandsmeßbrücke	33
4.3.2. Abhängigkeit der Brückenausgangsspannung von der Übertemperatur	35
4.3.3. Temperaturdifferenzmessungen	40

Seite

4.4. Durchführung der Versuche 42

4.4.1. Bestimmung des Wärmeverteilungsquotienten zwischen Gewebe und Blut 43

4.4.2. Übersicht über die Reihenfolge der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Experimente an einem Versuchstier 44

4.4.3. Operations- und Präparationsverfahren 45

4.4.4. Messung des arteriellen Blutdrucks, des endexspiratorischen CO_2-Gehalts sowie des O_2- und CO_2-Gehalts der Beatmungsgase 48

4.4.5. Messungen in Gelatine 49

4.4.6. Aufnahme und Auswertung der Clearancekurven (Off-line-Betrieb) 50

5. Anschluß und Anpassung des Digitalrechners an die Experimente 54

5.1. Gesamtkonfiguration und formale Programmerstellung 54

5.2. Steuerung des Programmablaufs 58

5.3. Graphische Darstellung der Funktionen auf dem Oszilloskop 60

5.3.1. Digital-to-Analog-Converter, Subroutine 'OSC' 60

5.3.2. Steuerung der Abbildungen, Subroutine 'SCOPE' 62

5.4. Relay-Register, Subroutine 'RLY' 62

5.5. Anschluß und Aufruf des Digitalvoltmeters, Subroutine 'DV' 64

Seite

6. Programmierter Prozeßablauf und vorläufige Berechnung der Durchblutung (On-line-Betrieb) 66

6.1. Eingabe allgemeiner und aktueller Daten und der Bezugskurve 68
6.2. Start der Messung und Aufnahme der Meßdaten 70
6.3. Auswertung des Referenzsignals und Differentiation 74
6.4. Vorläufige Berechnung der Durchblutung, Subroutine 'GLT' 78
6.4.1. Berechnung der ausgleichenden Geraden 79
6.4.2. Ermittlung und Elimination 'falscher' Meßpunkte 81
6.4.3. Subroutine 'GLT' 85
6.5. Ergebnisausgabe und Datenkonservierung 87
6.6. Zusammenstellung der externen Steuerungen des Programmablaufs 89

7. Auswertung der Clearancekurven und endgültige Berechnung der Durchblutung (Off-line-Betrieb) 91

7.1. Auswertung der Messungen in undurchblutetem Gewebe (bzw. in Gelatine) 92
7.1.1. Beschreibung der differenzierten Clearancekurven undurchbluteten Gewebes durch eine Potenzfunktion 93
7.1.2. Erstellung einer mittleren differenzierten Bezugskurve 94
7.2. Berechnung der endgültigen Durchblutungswerte 95
7.2.1. Herleitung der Grundgleichung 95
7.2.2. Nullpunkt der Durchblutungsskala und dessen potentielle Verschiebung bei Verwenden tierfremder Bezugskurven 97
7.2.3. Fehlerabschätzungen 101

Seite

7.3. Übersicht über die zur Auswertung der Messungen erstellten Programme 103

8. Ergebnisse der Temperatur- und Durchblutungsbestimmungen und Diskussion 105

8.1. Messungen an wachen, frei beweglichen Tieren 106

8.1.1. Regionale Gehirndurchblutung der ruhigen sowie der durch Lärm- oder Lichtreize oder CO_2-Expositionen beeinflußten Tiere 106

8.1.2. Dynamik des Gewebegrundtemperaturverlaufs 109

8.1.3. Diskussion 110

8.2. Messungen an narkotisierten Tieren 114

8.2.1. Regionale Gehirndurchblutung und Gewebegrundtemperatur und deren Änderungen bei CO_2-Reizen 115

8.2.2. Diskussion 119

9. Zusammenfassung 123

10. Literaturverzeichnis 126

Verzeichnis der häufig verwendeten Symbole

A	Eine der Kenndaten eines Thermistors (Gl. 4.3.)
b	Achsenabschnitt der Geraden $Y = m \cdot x + b$ (Gl. 6.5.)
B	Eine der Kenndaten eines Thermistors (Gl. 4.3.)
BP	Abkürzung für 'mittleren arteriellen Blutdruck' (Kap. 2, Kap. 8)
c	Spezifische Wärme bei konstantem Druck (Kap. 3, Kap. 4.4.1.)
c_1, c_2	Koeffizienten (Gl. 7.11, Gl. 7.18)
C	$= V \cdot U_B \cdot C^* / 2$ (Gl. 4.9)
C^*	$= R_e \cdot (R_i + R_e)^{-1}$ (Kap. 4.3.2)
D	Mittelwert der D_i-Werte (Kap. 6.4.1)
D_i	$= Y_i - y_i$ (Gl. 6.22)
DAC	Abk. für Digital-to-Analog-Converter (Kap. 5.1, Kap. 5.3.1)
DSI	Abk. für Data Source Interface - Karte (Kap. 5.1, Kap. 5.5)
DV	Bezeichnung einer Subroutine (Kap. 5.1, Kap. 5.5)
DVM	Abk. für Digitalvoltmeter (Kap. 5.1, Kap. 5.5)
GLT	Bezeichnung einer Subroutine (Kap. 6.4)
H	Abgleichparameter (Gl. 4.6)
$H(\vec{r})$	Heizdichte (Kap. 3.2)
HA	Bezeichnung für den Hauptteil des Auswertprogramms (Kap. 5.1)
HM	Bezeichnung für den Hauptteil des Meßprogramms (Kap. 5.1)

i	Index (z.B. i = 1 ... n)
J	Einstellungsparameter des Switch-Registers (Kap. 5.2)
J_o	Vergleichsparameter zu J (Kap. 5.2)
k	Index (k = 1 ... p) (Kap. 7)
K	Sondenkonstante (Kap. 1.2)
l	Index (Kap. 6.3 f.)
m	Steigung der Geraden Y = m x + b (Gl. 6.5)
n	z.B. Anzahl der Wertepaare (x_i/y_i); i = 1 ... n (Kap. 6, Kap. 7)
N	Parameter zur Beschreibung der Schalterstellungen des Relay-Registers (auch N1, N4 etc.) (Kap. 5.4, Kap. 6.2)
OSC	Bezeichnung einer Subroutine (Kap. 5.3.1)
p	Anzahl der Bezugskurven (k = 1 ... p) (Kap. 7)
pCO_2	Kohlendioxid-Partialdruck
pO_2	Sauerstoff-Partialdruck
$\dot{P}$	Heizleistung (Kap. 3.2)
PP	Abkürzung für Lochstreifenstanze (Kap. 5.1)
PR	Abkürzung für Lochstreifenleser (Kap. 5.1)
Q	$= (R_v - R_x) \cdot (R_v + R_x)^{-1}$ (Gl. 4.10)
Q'	$\equiv \partial Q/\partial T$ (Kap. 4.3.2 f.)
Q (n, u)	$= \beta(n) \cdot u$ (Gl. 4.14)
r	Entfernung des Temperaturmeßpunktes von der Wärmequelle (Kap. 1.3, Kap. 3)
r_o	Radius der ideal wärmeleitenden Kugel (Kap. 3.2)
r_r	Korrelationskoeffizient (Gl. 6.13)
R	Widerstand; spezielle Widerstände: R_o, R_1, R_2, $R_{v,1}$, $R_{v,2}$, $R_{v,3}$, R_x, R_p, R_e, R_i, R_v (Kap. 4.3)

R(T)	Thermistorwiderstand als Funktion der Temperatur (Gl. 4.3)
RLY	Abkürzung für das Relay-Register (Kap. 5.1 f.)
RLY	Bezeichnung einer Subroutine (Kap. 5.4)
s	Standardabweichung; speziell: s_D, s_t, s_x, s_{xy}, s_y, s_b (Kap. 6.4, Kap. 7.2.3)
SCOPE	Bezeichnung einer Subroutine (Kap. 5.3.2)
SW	Abkürzung für Switch-Register (Kap. 5.1)
t	Zeit; spezielle Zeitwerte (Zeitachsen): t_i, t_1, t_i^+, t_i^*, $\tilde{t}_i$ (Kap. 6.3)
$\bar{t}$	Mittelwert der t_i-Werte (Kap. 7.2.1)
t_h	Zeitpunkt des Schaltens der Wärmequelle (Kap. 3)
t_I	Meßzeit (Integrationszeit) (Kap. 5.5, Kap. 6.2)
T	Absolute Temperatur (Kap. 4.2, Kap. 4.3)
TRST	Bezeichnung einer Subroutine (Kap. 7.3)
TTY	Abkürzung für Teletype (Kap. 5.1)
u	allg.: Gewebeübertemperatur (artifiziell mittels einer Wärmequelle erzeugt)
$\dot{u}$	$\equiv \partial u/\partial t$
$u_o(r,t)$	"Temperatur"-Clearancekurve (undurchblutetes Gewebe oder Gelatine); bei r = const. auch kurz als $u_o(t)$ bezeichnet
$u_\phi(r,t)$	"Temperatur"-Clearancekurve (durchblutetes Gewebe); bei r = const. auch kurz als $u_\phi(t)$ bezeichnet
$\dot{u}_{o,g}(t)$	spezielle differenzierte "Temperatur"-Clearancekurve (Kap. 7.1.2 f.)
$\dot{u}_{o,k}(t)$	spezielle differenzierte "Temperatur"-Clearancekurve (Kap. 7.1.2 f.)

U	Spannung speziell: U_a, U_e, U_B (Kap. 4.3); spezielle Meßwerte bei der Datenerfassung: U^+, $\tilde{U}$ (Kap. 6.3)
$U_o(t)$	"Spannungs"-Clearancekurve (undurchblutetes Gewebe oder Gelatine) (Kap. 4)
$U_\phi(t)$	"Spannungs"-Clearancekurve (durchblutetes Gewebe) (Kap. 4)
$U^D(t_1)$	Bezeichnung für Differenzquotienten (Kap. 6.3 f.)
x_i	allg.: Abszissenwert (Kap. 6.4.1 f.)
$\bar{x}$	Mittelwert der x_i (Kap. 6.4.1 f.)
X	Abszissenwert bei der Kurvendarstellung (Oszilloskop) (Kap. 5.4.3)
y_i	allg.: Ordinatenwert (Kap. 6.4.1 f.)
$\bar{y}$	Mittelwert der y_i (Kap. 6.4.1 f.)
$y(t_i)$	Ordinatenwert der Durchblutungsgeraden (Gl. 1.3, Gl. 4.1, Gl. 4.21, Gl. 6.4)
$y_{g,i}$	spezieller Ordinatenwert (Kap. 7.2.1 f.)
$y_{k,i}$	spezieller Ordinatenwert (Kap. 7.2.1 f.)
Y	Ordinatenwert bei der Kurvendarstellung (Oszilloskop) (Kap. 5.4.3)
Y_i	Ordinatenwert ($= m \cdot x_i + b$) (Kap. 6.4.1 f.)
Z	Ordinatenwert bei der Kurvendarstellung (Oszilloskop) (Kap. 5.4.3)

α	Temperaturkoeffizient eines Thermistors (Kap. 4.2.2)
$\alpha_o(t_i)$	Steigungswinkel einer Clearancekurve (undurchblutetes Gewebe oder Gelatine) (Kap. 4.4.6)
$\alpha_\phi(t_i)$	Steigungswinkel einer Clearancekurve (durchblutetes Gewebe) (Kap. 4.4.6)
α_g	Koeffizient (Kap. 7.1.2 f.)
α_k	Koeffizient (Kap. 7.1.1 f.)
β	Koeffizient (Kap. 4.1)
$\beta(\eta)$	Koeffizient (abhäng.v.d.Gewebetemp. η) (Kap. 4.3.2)
γ	Koeffizient (Kap. 4.1)
$\delta(t-t_h)$	Deltafunktion (Kap. 3.2)
$\delta\bar{\phi}, \delta_A\bar{\phi}$	Fehler einer Durchblutungsbestimmung (Kap. 7.2.3)
$\Delta\bar{\phi}$	Allein durch die Bezugskurven bedingter Fehler einer Durchblutungsbestimmung (Kap. 7.2.2 f.)
η	Gewebetemperatur, Raumtemperatur etc. (in ^oC) (vgl. Gl. 4.11)
θ_i	$= t_i - \bar{t}$ (Gl. 7.10)
λ	Wärmeverteilungsquotient zwischen Gewebe und Blut (Kap. 3, Kap. 4.4.1)
Λ	Wärmeleitfähigkeit (Kap. 1.2, Kap. 3)
ν_k	Koeffizient (Kap. 7.1.1 f.)
$\bar{\nu}$	Koeffizient, Mittelwert der ν_k (Kap. 7.1.2 f.)
ρ	Dichte (Kap. 3, Kap. 4.4.1)
ϕ	$\equiv \phi^* / \lambda$ (Gl. 1.4)
ϕ_k	spezieller Wert von ϕ (Kap. 7.2.1 f.)
$\bar{\phi}$	Mittelwert der ϕ_k (Kap. 7.2.1 f.)
ϕ^*	Regionale Gewebedurchblutung

1. Einleitung

1.1. Globale-regionale Durchblutung

Als Durchblutung wird die Menge Blut (in ml) bezeichnet, die in der Zeiteinheit (in min) ein bestimmtes Gewebsvolumen (in cm^3) bzw. eine bestimmte Gewebsmasse (in g) durchströmt. Die z.B. mit einer Durchflußmethode in dem zu- bzw. abführenden Gefäß bestimmbare Gesamt- oder Globaldurchblutung eines Organs, das Ausmaß ihrer möglichen Steigerung, aber auch die Zeitspanne eines gerade noch erträglichen totalen Durchblutungs-Stopps sind von Organ zu Organ verschieden.

Aus der Angabe der Globaldurchblutung eines Organs sind Aussagen über die Durchblutung seiner Teilgebiete nur in beschränktem Umfang oder gar nicht möglich. Eine Reihe von Organen (Niere, Gehirn) weisen bereits unter normalen physiologischen Bedingungen jeweils eine sehr unterschiedliche Durchblutung ihrer Teilgebiete auf. Außerdem kann ein durchblutungsgestörter Bezirk oft durch erhöhte Durchblutung angrenzender Gebiete, wenn auch z.T. unzureichend, mitversorgt werden. Die Kenntnis dieser regionalen Durchblutung - im Sprachgebrauch im allgemeinen unterhalb eines betrachteten Gewebevolumens von wenigen mm^3 dann als lokale Durchblutung bezeichnet - ist sowohl von wissenschaftlichem als auch von praktisch-klinischem Interesse, etwa bei Auftreten regionaler Durchblutungsstörungen, z.B. bei Verschluß einzelner Herzkranzgefäße oder bei durch einen Gehirntumor verursachten Gefäßkompressionen benachbarter Gewebegebiete.

Das Gehirn, mit seinen komplexen und zentral-integrativen Aufgaben und Funktionen, ist in besonderem Maße auf eine stets ausreichende globale wie regionale Durchblutung angewiesen. Seine Funktionen zeigen eine sehr empfindliche Abhängigkeit von seiner Sauerstoffversorgung und damit eine im Vergleich zu anderen Organen wesentlich kürzere -

und somit auch für den Gesamtorganismus als Grenzwert gegebene - Wiederbelebungszeit (s. Kap. 2). Untersuchungen über Steuerungs- und Regulationsmechanismen des Gehirnkreislaufs und seiner Teilgebiete unter physiologischen und artifiziellen Bedingungen mittels neuerer biophysikalischer und biochemischer Methoden sind daher Gegenstand aktueller Forschung. Hierzu gehören u.a. Bestimmungen des Energiestoffwechsels, d.h. des Sauerstoff- und Glukosebedarfs, des Gehalts an Metaboliten und energiereichen Phosphaten (z.B. Adenosintriphosphat, ATP), des weiteren Untersuchungen über Funktionsweise und Beeinflußbarkeit der glatten Muskulatur der Blutgefäße als lokale, durchblutungsregulierende Elemente, sowie insbesondere die Erfassung der regionalen Gewebedurchblutung als zwar nicht hinreichende, so doch notwendige Voraussetzung normaler Funktionsabläufe. Als physiologische Versuchsbedingungen dienen im allgemeinen eine artifiziell veränderte Zusammensetzung der Atemluft, Eingriffe elektrischer (Stimulation, Schock) oder chemischer Art (Ionenmilieu des perivaskulären Raums) und schließlich pharmakologische Maßnahmen. Eine Reihe dieser Untersuchungen sind am Menschen nicht oder nur eingeschränkt durchführbar. Da viele der physiologischen Regulationsmechanismen aber bei Mensch und Tier in sehr ähnlicher oder vergleichbarer Weise ablaufen, werden diese Untersuchungen vorwiegend im Tierexperiment, z.B. an Katzen, durchgeführt.

1.2. Methoden zur Bestimmung der regionalen Gehirndurchblutung

Zur quantitativen Angabe der regionalen Gehirndurchblutung soll das zu untersuchende Gewebegebiet einer Messung ohne nennenswerte Störung des physiologischen Normalzustands zugänglich sein sowie modellmäßig beschrieben werden können (vgl. Kap. 3). Selbst wenn das anatomische Gefäßsystem genau bekannt wäre, ist aber im allgemeinen der mathematische Aufwand zu groß, so daß man auf Kompromisse bzw.

Näherungen angewiesen ist. Für Tierexperimente stehen Meßverfahren mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Verfügung, sie können z.T. auch am Menschen, z.T. auch zur Durchblutungsbestimmung anderer Gewebebezirke angewendet werden. Viele von ihnen beruhen auf der diffusions- und durchblutungsbedingten Verteilung eines - stoßförmig oder kontinuierlich - in das Gewebe eingebrachten inerten Indikators bzw. auf seiner Auswaschung, wobei im allgemeinen das Fick'sche Prinzip sowie das zweite Fick'sche Diffusionsgesetz zur Anwendung kommen (z.B. PERL 1962, RIGGS 1970). Nachfolgend werden einige Meßmethoden kurz beschrieben, die in den letzten Jahren häufiger angewandt wurden; dies soll unter anderem die Bewertung des von uns verwendeten Meßverfahrens erleichtern.

Eine Reihe von Verfahren basiert auf der Messung des Auswaschvorgangs diffusibler und inerter Indikatoren aus dem Gewebe (INGVAR und LASSEN 1962, ZIERLER 1965, REIVICH et al. 1969a, HØEDT-RASMUSSEN et al. 1966). In der Regel wird in eine zuführende Gehirnarterie (A. carotis oder A. vertebralis) ^{85}Kr oder ^{133}Xe, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, injiziert. Der Auswaschvorgang der Gase kann simultan mit mehreren über dem Gewebe oder der Schädeloberfläche angebrachten Geiger-Müller-Zählrohren verfolgt werden, woraus die absoluten Werte der regionalen Durchblutung verschiedener Gewebebezirke berechenbar sind. Die Verfahren erfassen Gewebekegel cortikaler, z.T. zugleich auch subcortikaler Strukturen; sie sind - je nach Rezirkulation des Indikators - in beschränktem Umfang wiederholbar und erfordern im Vergleich zu den Wärmeclearancemethoden teilweise keinen operativen Eingriff an der Meßstelle selbst. Jedoch können Schmerzreize (bei der intraarteriellen Injektion) und veränderte Emotionslage (Angst) die Gehirndurchblutung beeinflussen; zu Messungen an frei beweglichen Tieren können diese Verfahren nicht herangezogen werden.

Quantitative Aussagen über lokale Durchblutungsverhältnisse narkotisierter oder wacher, jedoch fixierter Versuchstiere liefert die cerebrale Autoradiographie, eine im gesamten Gehirn simultan messende Methode (LANDAU et al. 1955, SOKOLOFF 1961, REIVICH et al. 1969b). Bei intravenöser Infusion von $CF_3^{131}J$ oder ^{14}C-Antipyrin, gelöst in Tyrode, kann die Durchblutung berechnet werden, wenn die Konzentration des Indikators im Gewebe zu einer bestimmten Zeit (z.B. nach 1 Minute), seine arterielle Konzentrationsänderung bis zu dieser Zeit sowie der Verteilungsquotient zwischen Blut und Gewebe des Indikators bekannt sind. Hierzu wird das Versuchstier nach Ablauf der Meßzeit getötet. Man erhält mittels der Autoradiogramme von Gewebsschnitten eine Verteilung der Durchblutung, dargestellt durch die Verteilung des Indikators. Da dieses Verfahren auch Durchblutungsangaben tiefer liegender Gehirngebiete (z.B. Hypothalamus) liefert, können die Ergebnisse mit den nach unserer Methode resultierenden verglichen werden.

Auch Wasserstoff, zugeführt über die Atemwege, durch arterielle Injektion einer H_2-gesättigten Lösung oder elektrochemisch im Gewebe erzeugt, stellt einen zur Angabe absoluter Werte der lokalen Durchblutung geeigneten Indikator dar. Durch seine polarographische Erfassung mittels Platin-Elektroden, welche auf das Cortexgewebe aufgelegt oder in es eingestochen werden, können in einem kontinuierlichen Meßverfahren relative Werte oder bei Anwendung des Meßprinzips als Auswaschtechnik absolute Werte über die Mikrozirkulation wacher oder narkotisierter Tiere erhalten werden (AUKLAND 1965, LÜBBERS und STOSSEK 1970, WODICK et al. 1969). Die Methode ist im Prinzip eng verwandt mit der von uns angewandten Wärmeclearance, doch haben die Kapillarverteilung und das Kapillarmuster des Gewebes wegen der wesentlich kleineren Diffusionskonstanten des Wasserstoffs für beide Indikatoren eine unterschiedliche Bedeutung, was WODICK (1973) veranlaßte, für den Bereich mikroskopisch kleiner Dimensionen die Durchblutung

als Fluß pro Querschnittsfläche einzuführen.

Die Verwendung von Wärme als Indikator zur Durchblutungsmessung geht auf GIBBS (1933) zurück. Dieses Prinzip hat in der Folgezeit zahlreiche Modifikationen erfahren (GRAYSON 1952, HENSEL 1953/54, LUDWIGS 1954) und ist zur fortlaufenden Erfassung (Relativwerte) von Durchblutungsänderungen der verschiedenartigsten Gewebegebiete geeignet (zusammenfassende Darstellung bei GOLENHOFEN et al. 1963). In der von diesen Autoren angegebenen Anordnung werden an zwei, ein gleiches Grundtemperaturverhalten aufweisenden (z.B. ca. 1 cm voneinander entfernt liegenden) Stellen des Gewebes die Lötstellen eines Thermoelements implantiert, von welchen die eine durch eine kleine, sie umgebende Drahtspule mit zeitlich konstanter Heizleistung erwärmt wird. Konduktiver und konvektiver Wärmeabtransport aus den die geheizte Lötstelle umgebenden Gewebsschichten beeinflussen dann die resultierende, fortlaufend registrierte Thermospannung bzw. die daraus berechenbare Gewebeübertemperatur $u\left[^{o}C\right]$. Bei undurchblutetem Gewebe ist im stationären Zustand die pro Zeiteinheit artifiziell erzeugte gleich der durch Konduktion aus dem Gewebe abgeführten Wärmemenge, woraus sich Gleichung 1.1 zur Berechnung der Wärmeleitzahl $\Lambda\left[J\cdot cm^{-1}\cdot sec^{-1}\cdot {}^{o}C^{-1}\right]$ des undurchbluteten Gewebes bei bekannter Heizstromstärke $I\left[mA\right]$ ergibt (s.z.B. GOLENHOFEN et al. 1963):

$$(1.1) \qquad \Lambda = K \cdot I^2/u$$

Die durch verschiedene Größen (Sondengeometrie, elektrisches Wärmeäquivalent, Heizdrahtwiderstand) bestimmte Sondenkonstante K kann aus Messungen in Medien bekannter Wärmeleitzahl (z.B. 10%-Gelatine mit $\Lambda_{Gel} = 52.3 \cdot 10^{-4}$ $J\cdot cm^{-1}\cdot sec^{-1}\cdot {}^{o}C^{-1}$) ermittelt werden. In durchblutetem Gewebe können - eine konstante Wärmekonduktion vorausgesetzt - Änderungen von u bzw. Λ nur durchblutungsbedingt sein, so daß mit dieser veränderlichen "scheinbaren Wärmeleitzahl"-

im allgemeinen als Wärmetransportzahl bezeichnet- ein relatives Maß für Durchblutungsänderungen zur Verfügung steht. Wird jede Lötstelle an der Spitze einer Hohlnadel befestigt, kann auf diese Art - trotz geringfügiger Gewebeverletzung - auch in tiefer gelegenen Gewebebezirken des Gehirns eine fortlaufende Erfassung der regionalen Durchblutung narkotisierter oder frei beweglicher Tiere erfolgen (BETZ und HENSEL 1962, BETZ 1964).

Da Methoden dieser Art nur relative Durchblutungsangaben erlauben, wurde mit unterschiedlichen Techniken eine Eichung auf absolute Durchblutungswerte versucht, beispielsweise durch künstliche Perfusion des betrachteten Gewebegebiets, vor allem aber durch Messungen in extrakorporalen Modellanordnungen (z.B. GRAYSON 1952, ZESCHKE und KRASILNIKOW 1974). Die resultierenden Eichkurven erwiesen sich aber als nicht linear und ein allgemeingültiger Zusammenhang zwischen Durchblutung und Meßwertänderung konnte nicht angegeben werden. Durch Kombination der Wärmeleitmessung auf der Gehirnoberfläche mit der ^{85}Kr-Clearance konnten BETZ et al. (1966) den Wärmetransportzahlen absolute Durchblutungswerte zuordnen. Eine solche Eichung ist aber nicht für alle Geweberegionen möglich, setzt eine während des Clearanceverlaufs konstante Durchblutung voraus und ist nur an narkotisierten Tieren durchführbar.

1.3. Übersicht über das verwendete Verfahren

Diese Probleme veranlaßten MÜLLER-SCHAUENBURG (1972) zu einer ausführlichen theoretischen Abhandlung über die Ausbreitung der Wärme in Geweben unter physikalischen Gesichtspunkten. Danach ist es für jedes homogen und nicht zu schwach durchblutete Gewebegebiet (Herz, Gehirn, Niere, Leber) möglich, ohne weiteren Aufwand als den einer einmaligen Implantation (mindestens) zweier Meßsonden in das Gewebe absolute Durchblutungswerte zu erhalten. Hierzu muß für einen, in einem bestimmten Abstand r von der Wärme-

quelle gelegenen Gewebepunkt der zeitliche Verlauf der Übertemperatur u(r,t) nach Einschalten der Wärmequelle bis zum Erreichen eines Temperatur-Steady-state ("Aufheizkurve") bekannt sein, und zwar sowohl für durchblutetes (Index 'ϕ') als auch für undurchblutetes (Index '0') Gewebe. Die Beträge der partiellen Ableitungen dieser Übertemperaturfunktionen nach der Zeit ($\frac{\partial u}{\partial t} \equiv \dot{u}$) sind über eine Exponentialfunktion verknüpft,

$$(1.2) \qquad |\dot{u}_\phi(r,t)| = |\dot{u}_0(r,t)| \cdot \exp(-\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot t) \ ,$$

die neben der Durchblutung ϕ^* $[(\text{ml Blut}) \cdot (\text{ml Gewebe})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]$ und der Zeit t[min] den Wärmeverteilungsquotienten λ [-] zwischen Gewebe und Blut enthält. Gleichung 1.2 gilt in analoger Weise für "Abkühlungskurven", d.h. - ausgehend von einem Steady-state der Übertemperatur - für deren zeitliche Abnahme nach Abschalten der Wärmequelle. Aus den mit der gleichen Meßsonde an demselben Meßort zu ermittelnden unbekannten Funktionen $u_\phi(r,t)$ und $u_0(r,t)$ kann somit eine absolute Durchblutungsangabe erhalten werden, wobei für den Fall des durchbluteten Gewebes eine räumlich und während der Meßdauer auch zeitlich konstante Durchblutung vorausgesetzt wird - ebenso wie bei den Isotopenclearanceverfahren, welche jedoch längere Meßzeiten benötigen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der experimentellen Realisierung dieses Meßprinzips, angewandt zur Bestimmung der absoluten regionalen Durchblutung hauptsächlich tief gelegener Gehirngebiete (Thalamus, Hypothalamus) narkotisierter, insbesondere aber wacher Versuchstiere unter verschiedenen physiologischen Bedingungen. Hierzu wurde zunächst die Entwicklung einer geeigneten Meßanordnung erforderlich. Die Meßsonden sollen zur Vermeidung größerer Gewebeverletzungen eine kleine Bauform sowie zur Durchführung längerer Experimente eine langfristige funktionelle Stabilität aufweisen. Werden als Temperaturfühler Mikrothermistoren verwendet, kann die Temperaturbestimmung

als Widerstandsmessung mittels einer ausreichend empfindlich ausgelegten Wheatstone'schen Brückenschaltung erfolgen. Nach Abgleichung der Brücke auf Null stellt die Änderung der Brückendiagonalspannung in Abhängigkeit von der Widerstandsänderung des Mikrothermistors das eigentliche Meßsignal dar.

Die Berechnung der Durchblutung aus den in der Regel graphisch registrierten Clearancekurven $u_\phi(r,t)$ bzw. $u_o(r,t)$ ist mit der Erstellung eines zweckmäßigen Auswerteverfahrens verbunden. Durch Logarithmieren von Gl. 1.2 findet man

$$(1.3) \qquad y(t) \equiv \ln|\dot{u}_\phi(r,t)| - \ln|\dot{u}_o(r,t)| = -\frac{\phi^*}{\lambda}\cdot t,$$

woraus ersichtlich ist, daß bei graphischer Darstellung von $y(t)$ gegen t eine Gerade mit dem Steigungsbetrag ϕ^*/λ resultiert ("Durchblutungsgerade"), aus dem bei bekanntem λ die Durchblutung ϕ^* berechenbar ist. Hierzu sind die Clearancekurven zu differenzieren und logarithmieren, womit die Durchblutungsgerade nach Gl. 1.3 erstellt werden kann. Da bei methodischen Untersuchungen hauptsächlich die Größe ϕ^*/λ zur Diskussion steht, wird diese als ϕ definiert:

$$(1.4) \qquad \phi \equiv \phi^* / \lambda$$

Im Gegensatz zu anderen Organen (z.B. Herzmuskel) ist zum Erreichen einer "Nulldurchblutung" eine vorübergehende Abbindung der zuführenden bzw. abführenden Blutgefäße des Gehirns des lebenden Tieres ("Drosselclearancekurve") ohne schwere Schädigungsfolge für das Tier nicht möglich. Der Einfluß der Wärmekonduktion allein kann daher nur aus Messungen am toten Tier ermittelt werden ("tiereigene Bezugskurven"), so daß zur Berechnung der Durchblutung zu Lebzeiten des Tieres ("vorläufige Durchblutungswerte") artifizielle Bezugskurven zu verwenden sind, die an Materialien ähnlicher oder gleicher Wärmeleitfähigkeit wie das undurch-

blutete Gewebe gewonnen werden können. Die exakte Berechnung der Durchblutung kann damit erst nach Abschluß aller Messungen an demselben Versuchstier erfolgen.

Orientierende Voruntersuchungen zeigten, daß der Anwendung dieses Verfahrens bei manueller Handhabung enge Grenzen gesetzt sind. Anzahl der täglichen Messungen, Datenmenge pro Messung, subjektive Fehlermöglichkeiten bei der graphischen Auswertung, zeitlich verzögerte Verfügbarkeit der einzelnen (vorläufigen) Durchblutungswerte und nicht zuletzt eine nochmalige Berechnung der (exakten) Durchblutungswerte behinderten systematische Untersuchungen grösseren Umfangs. Daher wurden Datenerfassung, Berechnungen und Datenspeicherung einem Digitalcomputer übertragen, und es war naheliegend, auch den Meßvorgang selbst durch diesen zu steuern. Dies führte zur Erstellung umfangreicher Assembler- und FORTRAN-Programme, welche speziell zur Bestimmung der Gehirndurchblutung geeignet, andererseits aber so allgemein formuliert sind, daß sie auch, nach Abändern weniger Programmparameter, zur Durchblutungsbestimmung in anderen Geweben angewandt werden können.

Erst durch diese Verbindung des verwendeten Wärmeclearanceverfahrens mit dem Rechnersystem werden systematische Untersuchungen in größerem Umfang (über 100 Messungen pro Tag) möglich. Vor allem steht das vorläufige Ergebnis einer Durchblutungsmessung unmittelbar nach ihrem Abschluß zur Verfügung, beeinflußt es in vielen Fällen doch das weitere experimentelle Vorgehen (beispielsweise ist es unzweckmäßig, durchblutungsverändernde Maßnahmen einzuleiten, wenn zuvor nicht die Durchblutungsausgangslage bekannt ist). - Soweit es zur Erläuterung der physikalischen Ausgangssituation, der Meßproblematik, der Variation der physiologischen Versuchsbedingungen und der Diskussion der Durchblutungsergebnisse erforderlich erscheint, wird zunächst ein Überblick über ausgewählte Regulationsmechanismen der Gehirndurchblutung sowie über die wesentlichen Ge-

sichtspunkte der physikalischen Abhandlung von MÜLLER-SCHAUENBURG (1972) gegeben.

2. Ausgewählte Mechanismen der Steuerung und Beeinflussung der Gehirndurchblutung

Die Funktionsfähigkeit des gesamten Kreislaufsystems ist Voraussetzung für eine stets ausreichende Durchblutung eines Versorgungsgebiets. Der mittlere Blutdruck am arteriellen Eingang, der mittlere Druck am venösen Ausgang (die Differenz dieser Druckwerte wird als 'wirksamer Perfusionsdruck' bezeichnet) sowie der gesamte Gefäßwiderstand des Versorgungsgebiets sind wesentliche, die Durchblutung des Versorgungsgebiets (mit-) bestimmende Faktoren. Da sich das Gehirn in einer geschlossenen Kapsel befindet, wirkt sich der in ihr herrschende Druck (intrakranieller Druck) auf den wirksamen Perfusionsdruck aus; er beeinflußt vor allem den venösen Druck. Daher führt z.B. eine Steigerung des intrakraniellen Drucks (beispielsweise infolge eines Ödems, d.h. bei einem erhöhten Wassergehalt des Gewebes) bei etwa gleichbleibendem arteriellen Druck zu einer Abnahme des wirksamen Perfusionsdrucks.

Die Durchblutung des Gehirns zeigt ein charakteristisches Verhalten, das als "Autoregulation der Gehirndurchblutung" bezeichnet wird: Innerhalb eines mittleren arteriellen Druckbereichs von etwa 95 - 225 mbar ist die cerebrale Durchblutung unabhängig vom mittleren arteriellen Blutdruck. Oberhalb und unterhalb dieses Druckbereichs folgt der cerebrale Blutfluß weitgehend passiv den Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks. Dies ist z.T. durch autonome Eigenschaften der Gefäßmuskulatur bedingt (KEATINGE 1978; Übersicht s.z.B. BETZ 1979). Möglicherweise spielen aber auch Gefäßnerven eine Rolle (Übersicht s.z.B. INGVAR und LASSEN 1977); deren Einfluß auf die Steuerung des Strömungswiderstands ist derzeit aber noch nicht eindeutig geklärt. An den von den Chemo- und Pressorezeptoren ausgelösten vasomotorischen Wirkungen nehmen die Hirngefäße nicht teil. Dagegen zeigt sich z.B. bei einer Änderung

der arteriellen Blutgaskonzentration von CO_2 eine deutliche Auswirkung auf die glatte Muskulatur der Gehirngefäße. Im Tierexperiment ist daher die artifizielle Veränderung des CO_2-Gehalts des Alveolargases (verursacht z.B. durch Hyperventilation oder durch Verwenden eines Atemgasgemischs mit veränderbarem CO_2-Gehalt) ein geeignetes Mittel zur Auslösung einer Verminderung bzw. Erhöhung der Gehirndurchblutung (Übersicht s.z.B. LÜBBERS 1972).

Die mittlere Blutstromstärke für das ganze Gehirn eines erwachsenen Menschen beträgt ca. 750 ml Blut pro Minute, womit sich bei einem Gehirngewicht von etwa 1400 g eine durchschnittliche Durchblutung von 0.54 (ml Blut) $\cdot$ g^{-1} $\cdot$ min^{-1} berechnen läßt. Allerdings werden graue und weiße Gehirnsubstanzen unterschiedlich stark durchblutet: bei der grauen Substanz 0.70 - 1.30 (ml Blut) $\cdot$(ml Gewebe)$^{-1}$ $\cdot$ min^{-1}, bei der weißen Substanz hingegen etwa 0.20 (ml Blut)$\cdot$ (ml Gewebe)$^{-1}$ $\cdot$ min^{-1} (s.z.B. LÜBBERS 1972). Unterschiedliche Funktionen und z.T. voneinander unabhängige physiologische Beanspruchungen der einzelnen Gehirngebiete sind mit regional verschiedener Perfusion verbunden. Eine z.B. regional erheblich gesteigerte Aktivität der Ganglienzellen ergibt einen regional erhöhten Stoffwechsel, O_2-Verbrauch und ansteigende Durchblutung (KETY 1955, INGVAR 1975). Die empfindliche Abhängigkeit der Ganglienzellen von einer ausreichenden Durchblutung zeigt sich als Bewußtseinsstörung oder -verlust, wenn die Blutzufuhr zum Gehirn für eine längere Zeit als 5 sec unterbrochen ist. Die Wiederbelebungszeit - d.h. der Zeitraum, währenddessen ein totaler O_2-Mangel vom Gewebe ohne Eintreten irreversibler Zellschädigungen gedultet wird - beträgt z.B. beim ruhenden Herzen einige Stunden, beim Gehirn jedoch weniger als 10 Minuten (Übersicht s.z.B. BETZ 1979).

3. Übersicht über die Theorie des Durchblutungsmeßverfahrens

3.1 Der Wärmeaustausch zwischen Blut und Gewebe

Der Wärmeaustausch zwischen Blut und Gewebe sei ein Austausch pro Gewebsvolumen, was man sich anhand der folgenden Modellvorstellung (PERL 1962, MÜLLER-SCHAUENBURG 1972) verdeutlichen kann: Ein homogen durchblutetes Gewebevolumen enthält eine bestimmte Anzahl anatomischer Kapillaren; das in der Zeiteinheit durch diese Kapillaren fließende Blutvolumen ist ein Fluß pro Gewebevolumen. Zerlegt man dieses Meßvolumen in lauter kleine, noch sehr viele Kapillaren enthaltende Gewebsvolumina, so soll "Gewebetemperatur" den Temperaturmittelwert über diese Volumina bedeuten und "Wärmeleitung in durchblutetem Gewebe" als Wärmeaustausch zwischen solchen Gewebevolumina verstanden werden; eventuell am Wärmeaustausch beteiligte, größere oder unverzweigt durch das ganze Meßvolumen laufende Gefäße werden dabei als Störung der Homogenität der Durchblutung aufgefaßt. Als gedanklich einfachste Vorstellung über den Wärmeaustausch zwischen dem Blut und dem durch die Indikatorwärme (s. Kap. 3.2) auf die Übertemperatur u erwärmten Gewebe wird angenommen, daß das durch "wärmeisolierte" Arterien mit der Übertemperatur Null in dem Meßvolumen , d.h. in dem Temperaturfeld der Meßsonde, ankommende Blut dort in den kleinen Gefäßen einen plötzlichen und vollständigen Temperaturausgleich mit der lokalen und momentanen Gewebetemperatur erfahre und die aufgenommene Wärme in "wärmeisolierten" Venen forttrage.

Bei Betrachten der Wärmebilanz, d.h. der Abnahme des Wärmeinhalts des Gewebes sowie der vom Blut aufgenommenen Wärmemenge, ergibt sich, daß der Verlauf der Gewebetemperatur unter der ausschließlichen Wirkung des Abtransports im Blut exponentiell ist: Es sei u[°C] die durch die Indikatorwärme erzeugte Gewebeübertemperatur, die vom Blut nach Eintritt

in das Kapillargebiet angenommen wird und $(\rho c)_{Blut}[J \cdot (ml\ Blut)^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}]$ die auf das Blutvolumen bezogene spezifische Wärme, wobei $\rho[g \cdot ml^{-1}]$ die Dichte und $c\ [J \cdot g^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}]$ die spezifische Wärme bedeute. Bei einer Durchblutung von $\phi^*\ [(ml\ Blut) \cdot (ml\ Gewebe)^{-1} \cdot min^{-1}]$ wird pro Zeiteinheit und Gewebsvolumen die Wärmemenge $(\rho c)_{Blut} \cdot u \cdot \phi^* [J \cdot (ml\ Gewebe)^{-1} \cdot min^{-1}]$ vom Blut aufgenommen. Dieser Wärmebetrag wird dem Gewebe entzogen. Mit der zeitlichen Änderung der Gewebeübertemperatur $-\dot{u}\ [{}^{o}C \cdot min^{-1}]$ ergibt sich der Wärmeverlust pro ml Gewebe und Zeiteinheit zu $-(\rho c)_{Gewebe} \cdot \dot{u} [J \cdot (ml\ Gewebe)^{-1} \cdot min^{-1}]$, wobei $(\rho c)_{Gewebe} [J \cdot (ml\ Gewebe)^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}]$ die auf das Volumen bezogene spezifische Wärme des Gewebes darstellt. Man erhält als Bilanz

$$-(\rho c)_{Gewebe} \cdot \dot{u} = (\rho c)_{Blut} \cdot u \cdot \phi^* \qquad \text{oder}$$

$$\dot{u} = -\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot u, \qquad \text{wobei} \tag{3.1}$$

$$\lambda = \frac{(\rho c)_{Gewebe}}{(\rho c)_{Blut}} \tag{3.2}$$

das Verhältnis der spezifischen Wärmen von Gewebe und Blut (oft auch "Verteilungsquotient der Wärme" genannt) darstellt. Gleichung 3.1 ist gleichbedeutend mit der Forderung, daß die zeitliche Änderung der Übertemperatur proportional zu der noch vorhandenen Übertemperatur ist, d.h., daß die Übertemperatur unter dem ausschließlichen Einfluß der Durchblutung exponentiell verläuft. Der Kehrwert des Proportionalitätsfaktors $\frac{\phi^*}{\lambda}$ stellt die Zeitkonstante der Exponentialfunktion dar.

3.2 Differentialgleichung des Wärmetransports im Gewebe

Das vorliegende Durchblutungsemßverfahren gilt nicht nur für "unbegrenzte" Gebiete homogener Durchblutung (z.B. das Innere eines größeren Organs), sondern berücksichtigt auch den Einfluß der dem Meßbereich benachbarten Gebiete

(MÜLLER-SCHAUENBURG 1972). Dies ist aber nur dann erforderlich, wenn die "Indikatorwärme" aus der Wärmequelle ein solches Gebiet erreicht hat und die durch dieses Gebiet verursachte Änderung der Temperaturverteilung in nennenswertem Maß am Temperaturfühler wirksam geworden ist. Hierfür gibt es nun Fälle,bei denen die Einflüsse der angrenzenden Gebiete als Eigenschaften des Randes der betrachteten Übertemperaturverteilung u formulierbar sind. Diese Randbedingungen (experimentelle Beispiele s. MÜLLER-SCHAUENBURG et al. 1975) wurden in drei Typen unterteilt:

(a) $u = \text{const.} \geq 0$: Zeitlich konstante Temperatur bzw. Übertemperatur Null für alle Punkte des Randes.

(b) $\text{grad}_n\, u = 0$: Thermische Isolierung, d.h. die Wärmestromdichte $-\Lambda \cdot \text{grad}\, u$ liegt in der Tangentialebene des Randes.

(c) $\text{grad}_n\, u = h \cdot u$: Der Wärmeabtransport ist proportional zur lokalen Übertemperatur des Randes (h = relativer Wärmeübergangskoeffizient).

Betrachten wir nun die zur Beschreibung der Wärmeausbreitung im Gewebe üblicherweise benutzte Differentialgleichung (PERL 1962): Wird eine punktförmige Wärmequelle innerhalb des Gewebes für sehr kurze Zeit aufgeheizt, so wird Wärme stoßförmig in das Gewebe eintreten. Für die zeitliche Änderung der Übertemperatur $\dot{u}_s(\vec{r},t)$ gilt dann:

$$\text{(3.3)}\quad \dot{u}_s(\vec{r},t) = \frac{1}{\rho c}\cdot \text{div}\left[\Lambda \cdot \text{grad}\, u_s(\vec{r},t)\right] - \frac{\phi^*}{\lambda}\cdot u_s(\vec{r},t) + \frac{1}{\rho c}\cdot W(\vec{r})\cdot \delta(t-t_h),$$

wobei das ankommende Blut bei Eintritt in das Kapillargebiet die Übertemperatur Null haben und der Index 's' auf Stoßaufheizung hinweisen soll; der Nullpunkt des Koordinatensystems liege in der Wärmequelle, $\vec{r}$ stelle den Ortsvek-

tor dar. Mit der Dichte $\rho[g \cdot cm^{-3}]$, der spezifischen Wärme (bei konstantem Druck) $c[J \cdot g^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}]$und der als ortsabhängig zugelassenen Wärmeleitfähigkeit $\lambda[J \cdot cm^{-1} \cdot sec^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}]$ gibt der erste Term auf der rechten Seite der Gleichung 3.3 den Anteil der Wärmeleitung, der zweite den der Durchblutung am Wärmetransport an. Mit der nur innerhalb der Wärmequelle von Null verschiedenen Wärmestoßdichte $W(\vec{r})\left[J \cdot cm^{-3}\right]$, dem Zeitpunkt t_h der "Wärmeinjektion" und der nur für $t = t_h$ von Null verschiedenen δ-Funktion mit $\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(t - t_h)dt = 1$ stellt der letzte Term schließlich den idealisierten Beitrag des Heizungsstoßes zur Temperaturänderung dar. Unter der Voraussetzung, daß die Temperaturverteilung (der Index 'ϕ' bezeichne den Fall des durchbluteten, der Index 'O' den des undurchbluteten Gewebes) $u_{s,\phi}(\vec{r},t)$ der Differentialgleichung 3.3 genüge, für $t<t_h$ gleich Null sei und daß $\frac{\phi^*}{\lambda}$ räumlich und während der Messung auch zeitlich konstant sei, kann nun gezeigt werden (MÜLLER-SCHAUENBURG et al. 1975), daß eine Separierung von Wärmekonduktion und Wärmekonvektion möglich ist, wobei obige Randbedingungen zugelassen sind:

$$(3.4)\quad u_{s,\phi}(\vec{r},t)=u_{s,o}(\vec{r},t)\cdot\exp\left[-\frac{\phi^*}{\lambda}(t-t_h)\right] \quad \text{für } \vec{r} \text{ im Meßbereich und } t>t_h.$$

Das heißt, der Quotient der Temperaturverteilungen mit und ohne Durchblutung stellt eine Exponentialfunktion mit der Zeitkonstante λ/ϕ^* dar.

Wird nun andererseits die Wärme nicht stoßförmig in das Gewebe eingebracht, sondern ab $t = t_h$ mit einer bestimmten Heizdichte $H(\vec{r})\left[J \cdot cm^{-3} \cdot min^{-1}\right]$ kontinuierlich geheizt ("Aufheizkurve"; Index 'on'), so ist in der Differentialgleichung 3.3 für u nur der Term der Wärmeapplikation zu ändern, wobei an die Stelle der δ-Funktion nun die Funktion des Einheitssprungs bei $t = t_h$ tritt mit $\Theta(t-t_h) = \begin{cases} 1 & \text{für } t>t_h \\ 0 & \text{für } t<t_h \end{cases}$ und $\Theta(t-t_h) + \Theta(t_h-t) = 1$. Entsprechendes gilt für Abkühlungskurven (Index 'off'), wenn also nach vorausgehen-

der konstanter lokaler Heizung des Gewebes die Wärmequelle zum Zeitpunkt $t = t_h$ abgeschaltet wird:

$$(3.5)\quad \dot{u}_{on}(\vec{r},t) = \frac{1}{\rho c}\cdot div\left[\Lambda\cdot grad\, u_{on}(\vec{r},t)\right] - \frac{\phi^*}{\lambda}u_{on}(\vec{r},t) + \frac{1}{\rho c}\, H(\vec{r})\cdot\theta(t-t_h)$$

$$(3.6)\quad \dot{u}_{off}(\vec{r},t) = \frac{1}{\rho c}\cdot div\left[\Lambda\cdot grad\, u_{off}(\vec{r},t)\right] - \frac{\phi^*}{\lambda}\cdot u_{off}(\vec{r},t) + \frac{1}{\rho c}\, H(\vec{r})\cdot\theta(t_h-t)$$

Ausgehend von der Übertemperatur Null nähert sich nach Einschalten der Heizung $u_{on}(\vec{r},t)$ immer mehr einem stationären Temperaturfeld $u_{stat}(\vec{r})$, das denselben Randbedingungen genügt wie $u_{on}(\vec{r},t)$. Umgekehrt geht $u_{off}(\vec{r},t)$ von einem stationären Temperaturfeld aus und beginnt sich nach $t=t_h$ abzukühlen. Da die Ausbreitung der Wärme in undurchblutetem und durchblutetem Gewebe dem Superpositionsprinzip genügen soll, d.h. daß sich die verschiedenen im Gewebe befindlichen Anteile der Wärme unabhängig voneinander "bewegen", entspricht der Addition der Temperaturfelder $u_{on}(\vec{r},t)$ und $u_{off}(\vec{r},t)$ ein Temperaturfeld $u_{stat}(\vec{r})$ mit andauernd eingeschalteter Heizung: $u_{on}(\vec{r},t) + u_{off}(\vec{r},t) = u_{stat}(\vec{r})$. Daraus ergibt sich, daß die zeitlichen Ableitungen der beiden Temperaturfelder symmetrisch zueinander sind, d.h. sich nur durch das Vorzeichen unterscheiden:

$$(3.7)\qquad \dot{u}_{on}(\vec{r},t) = -\dot{u}_{off}(\vec{r},t).$$

Schließlich wurde gezeigt, daß $\dot{u}_{on}(\vec{r},t)$ bzw. $\dot{u}_{off}(\vec{r},t)$ in jeder Hinsicht (Differentialgleichung, Anfangs- und Randbedingungen) dem Temperaturfeld einer Wärmestoßinjektion entsprechen. Damit ist aber die Aussage von Gl. 3.4 auf $\dot{u}_{on}(\vec{r},t)$ bzw. $-\dot{u}_{off}(\vec{r},t)$ anwendbar und man erhält:

$$(3.8)\quad \hat{u}_{on,\phi}(\vec{r},t) = \hat{u}_{on,0}(\vec{r},t) \cdot \exp\left[-\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot (t-t_h)\right]$$

$$(3.9)\quad \hat{u}_{off,\phi}(\vec{r},t) = \hat{u}_{off,0}(\vec{r},t) \cdot \exp\left[-\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot (t-t_h)\right].$$

Die bisherigen Überlegungen galten einer punktförmigen Wärmequelle. Abschließend soll noch der idealisierte Fall der Aufheizung oder Abkühlung einer ideal wärmeleitenden ($\Lambda = \infty$) Kugel vom Radius r_o in einem unbegrenzten oder durch obige Randbedingungen begrenzten, homogen durchbluteten Gewebe der Wärmeleitfähigkeit Λ_{Gewebe} betrachtet werden. Dieser kann unter Vernachlässigung von Zuleitungsdrähten und Isolierschichten durch kleine runde Metallsonden angenähert werden. Die ideal wärmeleitende Kugel werde vom Zeitpunkt t_h ab mit einer Heizleistung von $\dot{P}\left[J \cdot min^{-1}\right]$ aufgeheizt. Ausgehend von der Anfangsbedingung

$$\hat{u}_{on,\phi}(\vec{r},t_h) = \frac{H(\vec{r})}{(\rho c)_{Kug.}} = \begin{cases} \dfrac{\dot{P}}{(\rho c)_{kug.} \cdot \dfrac{4\pi r_o^3}{3}} & \text{für } r \leq r_o \\ 0 & \text{für } r > r_o \end{cases}$$

sowie der Randbedingung, daß die Abnahme des Wärmeinhaltes der Kugel pro Zeiteinheit gleich der über den Gradienten am Rand abfließenden Wärmemenge ist, d.h.

$$(\rho c)_{kug.} \cdot \frac{4\pi\, r_o^3}{3} \cdot \hat{u}_{on,\phi}(r_o,t) = 4\pi\, r_o^2 \cdot \Lambda_{gew.} \cdot \frac{\partial u_{on,\phi}(r_o,t)}{\partial r}$$

wurde gezeigt, daß für die Ableitung der Temperatur $\hat{u}_{on,\phi}(\vec{r},t)$ zur Zeit $t>t_h$ und im Abstand $r \geq r_o$ vom Kugelmittelpunkt gilt:

$$(3.10)\qquad \dot{u}_{on,\phi}(\vec{r},t) = \frac{\dot{P}}{(\rho c)_{kug.} \cdot \frac{4\pi}{3} \cdot r_o^3} \cdot \frac{r_o}{r} \cdot$$

$$\cdot \exp\left[- \frac{\phi^*}{\lambda} \cdot (t-t_h) - \frac{(r-r_o)^2}{4 \cdot \kappa \cdot (t-t_h)} \right] \cdot F(r,t,\frac{\phi^*}{\lambda}).$$

Hierbei ist $\kappa = (\Lambda/(\rho c))_{Gewebe}$ die Temperaturleitfähigkeit des Gewebes. Dieses $\dot{u}_{on,\phi}$ erfüllt Gl. 3.8 nicht mehr, da die Durchblutung zusätzlich zu der - zwar stets den Hauptanteil des Durchblutungseffektes ausmachenden - Exponentialfunktion $\exp(-\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot (t-t_h))$ auch noch in der Funktion F enthalten ist. Diese wird aber für[+)]

$$(3.11)\qquad \frac{r_o^2}{\frac{\Lambda_{gew.}}{(\rho c)_{kug.}}} \ll \frac{\lambda}{\phi^*}$$

bzw. für $r_o \to 0$, d.h. den Grenzfall der Punktquelle, unabhängig von ϕ^*/λ , so daß dann Gl. 3.8 zumindest näherungsweise wieder gültig ist.

Aus Gl. 3.10 kann schließlich noch das Temperatur - Raum - Zeit-Verhalten des undurchbluteten Gewebes abgeschätzt werden: es resultiert im stationären Zustand ein zu r^{-1} proportionaler Temperaturabfall vom Kugelrand nach außen hin;

[+)] Ein Beispiel möge dies unter Verwendung typischer Werte verdeutlichen: Eine Goldkugel mit r_o = 0.035 cm und $(\rho c)_{Gold}$ = 2.5 $J \cdot cm^{-3} \cdot {}^oC^{-1}$ befinde sich im Gehirngewebe, welches etwa die Wärmeleitfähigkeit $\Lambda_{Gewebe} = 52 \cdot 10^{-4} \cdot J \cdot cm^{-1} \cdot sec^{-1} \cdot {}^oC^{-1}$ hat (vgl. GOLENHOFEN et al. 1963). Für $\lambda \approx 1$ (s.Kap. 4.4.1) und ϕ^* = 1 (ml Blut)·(ml Gewebe)$^{-1} \cdot min^{-1}$ verhält sich in der Relation 3.11 die rechte zur linken Seite wie etwa 100 : 1.

für den instationären Zustand und einen beliebigen, festen Ort r ergibt sich für große Zeiten aus F ein asymptotisch mit $(t-t_h)^{-3/2}$ abfallender Verlauf der Ableitung der Übertemperatur bzw. für den Fall des durchbluteten Gewebes $\dot{u}_{on,\phi} \sim (t-t_h)^{-3/2} \cdot \exp\left[-\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot (t-t_h)\right]$. Einzelheiten dieser Berechnungen sind bei MÜLLER-SCHAUENBURG (1972) zu finden.

4. Experimentelle Methodik

4.1 Anpassung des Meßprinzips auf die Untersuchung der regionalen Durchblutung verschiedener Gehirngebiete

Zur Anwendung dieses, durch die Gleichungen 3.4, 3.8 und 3.9 theoretisch postulierten Meßverfahrens auf die Untersuchung der regionalen Durchblutung des Thalamus-, Hypothalamus- oder Cortexgebietes im akuten und chronischen Experiment wird durch das Schädeldach hindurch in das betreffende Gewebe eine geeignete Meßsonde (s. Kap. 4.2) implantiert (s. Kap. 4.6.3). Die "sensitive" Spitze einer Sonde enthält einen von einer kleinen Heizdrahtspule umgebenen Temperaturfühler und stellt unter Vernachlässigung von Zuleitungsdrähten und Isolierschichten die experimentell mögliche Annäherung an die ideal wärmeleitende Kugel dar. Die Temperaturmessung wird also etwa am Ort der Wärmefreisetzung durchgeführt, womit die Bauform der Sonde klein (ihr Radius ist im wesentlichen durch die Abmessungen der Heizdrahtspule bedingt) und damit die Gewebeverletzung gering gehalten werden können. Da dem jeweiligen Meßbereich benachbarte Bezirke in der Regel eine sowohl unterschiedliche Durchblutung als auch unterschiedliche Gefäßverteilung aufweisen, liegen einheitliche bzw. mathematisch formulierbare Randbedingungen nicht vor. Bei stereotaktischer Implantation der Meßsonde in das Zentrum des zu untersuchenden Gebietes sowie kurzen Meßzeiten sind jedoch eventuelle Einflüsse angrenzender Bezirke weitgehend ausschaltbar.

Zum Erreichen gut meßbarer Signale muß die durch die Wärmequelle artifiziell erzeugte Übertemperatur einerseits ausreichend hoch sein, zum anderen aber so niedrig gehalten werden, daß die Gewebeerwärmung selbst keine örtlichen Gewebe- oder Gefäßreaktionen auslöst. Letzteres kann nach Angabe verschiedener Autoren (z.B. LUDWIGS 1954, GOLENHOFEN et al. 1963) für Werte unterhalb von etwa 2 bis 3 Grad ausgeschlossen werden. Wir verwenden das Verfahren mit kontinuierlicher, zeitlich konstanter Wärmefreisetzung und erreichen hierbei in undurchblutetem Gewebe eine Steady-state-Übertemperatur von etwa 1.8 °C, bei Messungen am lebenden Tier durchblutungsabhängig etwas niedrigere Werte. Das bedeutet, wir gehen von den Gl. 3.8 und 3.9 aus und registrieren alternierend Aufheizungs- und Abkühlungskurven, wobei die Wärmequelle jeweils zum Zeitpunkt $t_h = 0$ geschaltet wird und eine Messung dann beendet ist, wenn ein neuer Temperatur-Steady-state eingetreten oder aber zuvor die Änderung des Meßsignals in die Größenordnung kleiner, spontaner Gewebetemperaturschwankungen gelangt ist. Da bezüglich eines Versuchstieres die Clearancekurven sowohl für durchblutetes als auch nicht durchblutetes Gewebe am gleichbleibenden Meßort mit ein und derselben Meßsonde erfaßt werden, können in weiteren Gleichungen die Größen r und t_h weggelassen werden. Unter Berücksichtigung von Gl. 3.7 liegt der Bestimmung der Durchblutung ϕ^* dann die folgende Gleichung zugrunde, welche in gleicher Weise für Aufheizkurven wie für Abkühlungskurven gilt:

$$(4.1) \qquad y(t) \equiv \ln|\dot{u}_\phi(t)| - \ln|\dot{u}_0(t)| = -\frac{\phi^*}{\lambda} \cdot t$$

Wie in Kap. 1.3 bereits näher erläutert wurde, wird aus den experimentell zu bestimmenden Funktionen u_ϕ und u_0 die dieser Gleichung entsprechende Gerade berechnet, aus deren Steigungsbetrag ϕ^*/λ schließlich die Durchblutung ϕ^* ermittelt werden kann (vgl. Abb. 4.10). Der Wärmeverteilungsquotient λ muß - bedingt durch den Ablauf des Gesamtexperi-

ments - aus anderen als den zu Durchblutungsuntersuchungen verwendeten Tieren bestimmt werden (s. Kap. 4.6.2). - Hinsichtlich der meßtechnischen Erfassung der Funktionen u_ϕ und u_0 kann man es sich experimentell zu Nutze machen, daß auch Funktionen vom Typ $U_\phi = \beta \cdot u_\phi$ bzw. $U_0 = \gamma \cdot u_0$ zur Auswertung herangezogen werden können (β und γ können z.B. verschiedene Empfindlichkeiten bei der graphischen Registrierung bedeuten). Eingesetzt in Gleichung 4.1 erhält man

$$(4.2) \qquad \ln\left|\dot{U}_\phi(t)\right| - \ln\left|\dot{U}_0(t)\right| = -\frac{\phi^*}{\lambda}\cdot t + \ln\frac{\beta}{\gamma} ,$$

also eine parallel verschobene Gerade, aus welcher ϕ^* ebenfalls berechenbar ist.

Während nach Gleichung 4.1 unterschiedliche Durchblutungen ϕ^* durch unterschiedliche Funktionen $u_\phi(t)$ gegeben sind, ist die Funktion $u_0(t)$ allein durch einen (bezüglich eines Versuchstieres) stets nahezu konstanten konduktiven Wärmeabtransport bedingt, so daß an ihrer Stelle auch eine aus mehreren $u_0(t)$-Funktionen gemittelte Funktion verwendbar ist (Kap. 7.1). Für den Fall der Durchblutung Null kommen allgemein drei experimentelle Möglichkeiten in Betracht:

a) Nach Erzeugung eines Durchblutungsstillstandes durch vollständige Drosselung des Einstromes in die arteriellen Blutgefäße die Erfassung von "Drosselungskurven".

b) Die Registrierung von Clearancekurven nach dem Tod des Versuchstieres ("tiereigene Bezugskurven").

c) Messungen in einer 10 %-Gelatine, welche etwa die gleiche Wärmeleitfähigkeit wie das undurchblutete Gewebe besitzt ("Gelatinekurve", auch als "tierfremde Bezugskurve" bezeichnet).

Im Gegensatz zu anderen Organen (Nieren, Herzmuskel) kann die erste dieser Möglichkeiten bei Untersuchungen am Ge-

hirn des lebenden Tieres aus den in Kap. 2 angeführten Gründen nicht angewendet werden. Nach Abschluß der Messungen am lebenden Tier werden daher stets eine Reihe von Clearancekurven am toten Tier erfaßt.[+] Für (vorläufige) Durchblutungsberechnungen, d.h. noch zu Lebzeiten des Tieres, wird in der Regel eine aus mehreren Messungen in Gelatine resultierende gemittelte Bezugskurve verwendet, da diese den am toten Tier gewonnenen Clearancekurven sehr ähnlich ist. Messungen in Gelatine bieten darüber hinaus den Vorteil, bereits vor Beginn eines Experiments und unabhängig von Versuchstieren die Funktionsfähigkeit der Sonden prüfen zu können.

Da bei allen Messungen der zeitliche Verlauf allein der Übertemperatur $u_\phi(t)$ bzw. $u_o(t)$ erfaßt werden soll, müssen eventuell auftretende (z.B. durch unterschiedliche Temperatur des in das Meßvolumen einströmenden Blutes oder durch Stoffwechselprozesse in den die Sonde umgebenden Gewebsschichten verursachte) spontane Schwankungen der Gewebegrundtemperatur oder eine kontinuierliche Temperaturdrift am Ort der Meßstelle berücksichtigt und meßtechnisch oder rechnerisch eliminiert werden. Diese können mit der gleichen Sonde exakt zwar vor oder nach, nicht aber während des Ablaufs einer Clearancekurve ermittelt werden. Daher ist stets eine zweite Sonde ("Temperaturreferenzsonde") in eine solche Gewebestelle zu implantieren, welche eine möglichst identische Grundtemperaturdynamik aufweist. Dies wird weitgehend erreicht, wenn sich die Temperaturreferenzsonde in unmittelbarer Nähe der Durchblutungsmeßsonde -

---

[+] Bei der Bestimmung der Nierenrindendurchblutung narkotisierter Hunde wurde gezeigt (WAHL und BENZING 1972), daß die Clearancekurven, welche nach vollständiger Drosselung der Arteria renalis erhalten wurden, weitgehend mit den Clearancekurven des toten Gewebes übereinstimmen.

aber außerhalb deren Heizungsbereichs - befindet, oder aber, wenn sie spiegelbildlich zur Sagittalebene in das gleichartige Gewebegebiet wie das der Durchblutungsmeßsonde implantiert wird (vgl. BETZ und HENSEL 1962 und Abb. 4.10). Sind beide Sonden gleichartig aufgebaut, enthalten beide also Temperaturfühler und Wärmequelle, ist mit dieser Anordnung eine alternierende Erfassung der Durchblutung bilateral symmetrischer Gehirngebiete möglich. Bei chronischen Experimenten befinden sich die Sonden über einen Zeitraum von etwa 6-9 Wochen im Gewebe. Sie müssen neben kleiner Bauform, mechanischer Stabilität und fester Fixierung eine sehr gute elektrische Isolierung sowie eine geringe thermische Zeitkonstante aufweisen.

4.2 Aufbau und Eigenschaften der Meßsonden

4.2.1 Aufbau und Herstellung

Im unteren Teil der Abbildung 4.1a ist der Längsschnitt durch den Meßkopf einer Sonde zu sehen. Zunächst wurde der Temperaturfühler (Mikrothermistor, T) mit einer dünnen Schicht einer Isolations- bzw. Klebemasse I (z.B. Uhu plus) überzogen und diese über zwei bis drei Stunden langsam bei ca. 50 °C ausgetrocknet. Nach Anbringen einer als Wärmequelle dienenden Konstantandrahtspule H (30 µm Drahtdurchmesser, ca. 32 Windungen, ca. 35 Ω Gesamtwiderstand) wurde der gleiche Vorgang mit einer etwas dickeren Isolationsschicht wiederholt. Zu schnelles Austrocknen bewirkte feine Risse in der Oberfläche des Meßkopfes, über die dann eine schnellere Wasseraufnahme aus dem Gewebe erfolgte, wodurch sich der Isolationswiderstand zwischen den Zuleitungen der Drahtspule bzw. dem Temperaturfühler und dem Gewebe derart verringerte, daß die Sonden unbrauchbar wurden. Versuche mit anderen Isolationsmaterialien wie PVC, Silikonkautschuk oder sehr dünnwandigen Glaskapillaren gaben zwar erhöhte Isolationswiderstände, führten aber

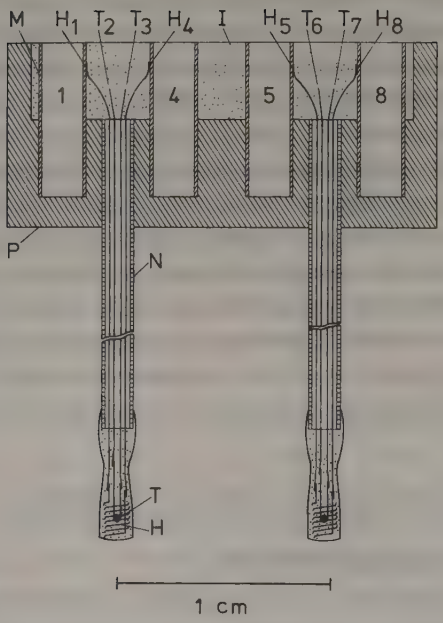


Abb. 4.1a: Längsschnitt (AB) durch ein Meßelement, welches zu Durchblutungsmessungen in tiefliegenden Gehirnstrukturen verwendet wurde (vgl. auch Abb. 4.1b; Erläuterungen s. Text)

zu größeren Bauformen und schlechteren thermischen Zeitkonstanten. Zugänglichkeit und anatomische Lage des zu untersuchenden Gewebes sowie die Möglichkeiten der Fixierung der Sonden bestimmten den übrigen mechanischen Sondenaufbau (Abb. 4.1a). Zur Bestimmung der Cortex-, Thalamus- oder Hypothalamusdurchblutung im chronischen Experiment wurden die Meßköpfe an Stahlkanülen N entsprechender Länge befestigt, innerhalb denen die Zuleitungsdrähte (H_1, H_4, H_5, H_8, T_2, T_3, T_6, T_7) zu einem am

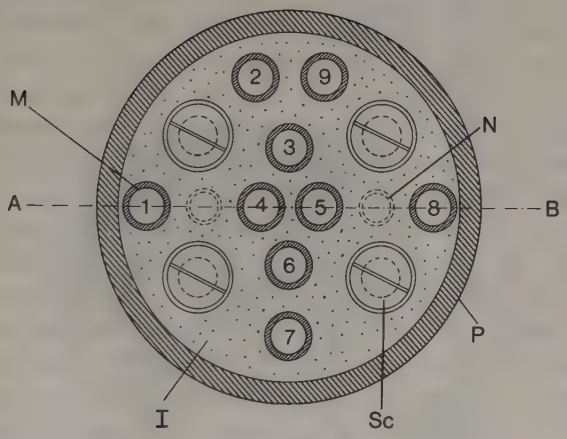


Abb. 4.1b: Aufsicht auf das Meßelement (vgl. Abb. 4.1a; Erläuterungen s. Text)

Schädeldach des Tieres mit Schrauben Sc befestigbaren Plexiglaskörper P geführt wurden und an den dort eingebrachten Metallsteckbuchsen M (1 ... 9, s. Abb. 4.1a und Abb. 4.1b; vgl. auch Abb. 4.2) endeten. Über einen Mikrostecker konnte das Versuchstier mit der Meßanordnung verbunden werden, wobei eine Erdung des Versuchstieres über die Stahlkanülen selbst möglich war. Für akute Experimente konnten anstelle dieser Anordnung die Meßköpfe auch extrakorporal fixiert und über flexible Zuleitungen mit der Meßapparatur direkt verbunden werden.

Abb. 4.2: Meßelement zur Erfassung der Hypothalamus-durchblutung

4.2.2 Temperaturfühler

Die Verwendung eines Thermoelements mit nachfolgender Verstärkungseinrichtung erscheint zur Erfassung der Übertemperatur dann geeignet, wenn sich eine Lötstelle in der Durchblutungsmeßsonde, die andere in der Temperaturreferenzsonde befindet. Gleichartige Schwankungen der Gewebegrundtemperaturen in den die Sonden umgebenden Gewebeschichten stören dann eine Durchblutungsmessung nicht, unterschiedliche Schwankungen hingegen führen während des Ablaufs einer Clearancekurve zu Fehlinterpretationen des Meßsignals und können nur außerhalb der Meßzeit eindeutig erkannt werden. Anstelle einer Temperaturdifferenzmessung erfassen wir daher die Temperatur am Ort der Durchblutungs- bzw. Temperaturreferenzmessung selbst, wobei in Anbetracht der geringen Übertemperatur von etwa 1.5 - 2 Grad als Temperaturfühler ein Material mit großem Temperaturkoeffizienten α zu verwenden ist. Hierzu sind temperaturabhängige Widerstände (Thermistoren) aus Halbleitermaterial besonders geeignet. Die Abhängigkeit des Widerstandes R [Ω] der verwendeten NTC-Mikrothermistoren[+)] von der absoluten Temperatur T ist näherungsweise (z.B. MEINKE und GUNDLACH 1962) durch

$$R(T) = A \cdot \exp(B/T) \qquad (4.3)$$

beschreibbar, wobei A und B materialabhängige Konstanten darstellen. Hieraus ergibt sich der temperaturabhängige Temperaturkoeffizient α für den interessierenden Meßbereich von etwa 293 K bis 313 K zu $\alpha = \frac{\Delta R/R}{\Delta T} = \frac{B}{T^2} \approx 3 \ldots 4$ %/K.

[+)] Diese Thermistoren (Typ: U23 US) werden vom Hersteller (Fa. Standard Elektrik Lorenz AG, 85 Nürnberg) mit den folgenden Nennwerten bzw. Toleranzen geliefert: $R(293) = 2000\ \Omega \pm 20$ %; $B = 2900$ K ± 5 %.

Soll ein Thermistorwiderstand allein von seiner Umgebungstemperatur gesteuert werden ("Fremderwärmung"), so darf er nicht bereits durch den durch ihn fließenden Meßstrom erwärmt werden. Die Strom-Spannungs-Kennlinie eines Thermistors, welcher sich entweder in ruhender Luft von 295 K oder in Wasser von 295 K oder 308 K befand, ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Sie verläuft mit steigendem Strom zunächst linear; der Widerstand folgt dem Ohm'schen Gesetz und nur in diesem Bereich ist eine Fremdtemperaturmessung möglich.

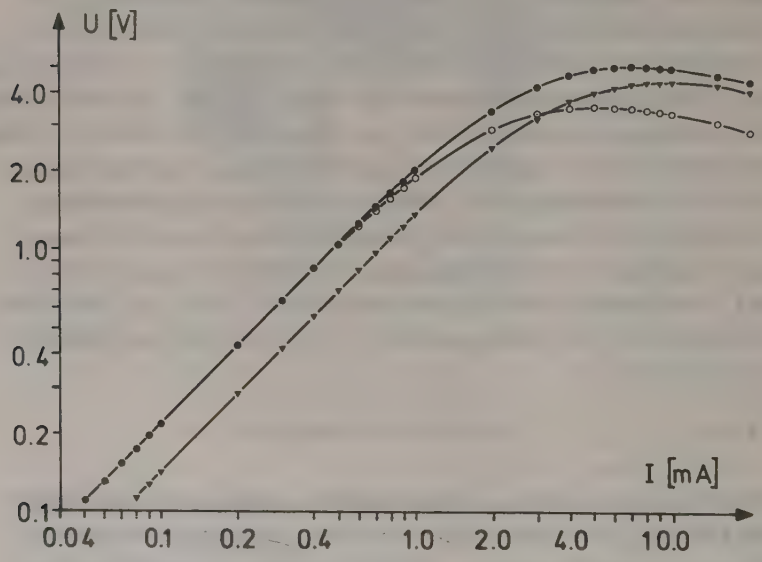


Abb. 4.3: Strom-Spannungskennlinien eines Thermistors für die Umgebungsmedien Luft von 295 K (o), Wasser von 295 K (●) und Wasser von 308 K (▼).

Bei weiterer Stromzunahme durchläuft die Kennlinie infolge Eigenerwärmung des Thermistors ein Maximum, das um so früher erreicht wird, je geringer die Wärmeableitung (bedingt durch das den Thermistor umgebende Medium) ist. Der Arbeitspunkt des Thermistors ist also in den linearen Teil der Kennlinie zu legen und wurde zu etwa 0.3 V gewählt.

Um die Temperaturbestimmung als Widerstandsmessung durchführen zu können, müssen zunächst die Kenndaten A und B jedes Thermistors ermittelt werden; damit läßt sich dann nach Gleichung 4.3 die Temperatur aus dem gemessenen Widerstand berechnen. Bei Verwendung von Thermistoren über einen längeren Zeitraum ändern sich deren Kenndaten etwas, so daß in bestimmten Zeitabständen (im allgemeinen vor jeder neuen Implantation) Nacheichungen erforderlich sind. Der Widerstands-Temperatur-Verlauf kann auch durch Beschalten des Thermistors mit Ohm'schen Widerständen verändert werden. Von dieser Möglichkeit der gegenseitigen Anpassung der Widerstands-Temperatur-Kennlinie zweier Thermistoren für eine bestimmte Temperatur wird jedoch in Anbetracht der Inkonstanz dieses Temperaturarbeitspunktes während eines Experiments kein Gebrauch gemacht.

4.2.3 Bestimmung der Widerstands-Temperatur-Charakteristik der Thermistoren

Für die Widerstands-Temperatureichung der Thermistoren, d.h. zur Ermittlung der Kenndaten A und B, wird Gleichung 4.3 (aus Dimensionsgründen) durch $R_o = 1\ \Omega$ dividiert und anschließend logarithmiert:

$$(4.4) \qquad \ln \frac{R(T)}{R_o} = \ln \frac{A}{R_o} + \frac{B}{T}$$

Diese Gleichung stellt bei Auftragen von $\ln R(T)/R_o$ gegen T^{-1} eine Gerade mit der Steigung B und dem Achsenabschnitt $\ln (A/R_o)$ dar. Die Eichung erfolgte im Tempera-

turbereich von etwa 293 K bis 313 K mit einer Schrittweite von etwa 1 K. Hierzu wurden die Sonden, Thermometer und Rührer in ein wassergefülltes Dewargefäß gebracht, die Wassertemperatur auf einen bestimmten Wert eingestellt und der Thermistorwiderstand mittels einer Wheatstone'schen Brücke (Kap. 4.3.1) durch Einstellen des Nullabgleichs bestimmt. Mit den so erhaltenen (R,T)-Wertepaaren wurden nun nach dem in Kap. 6.4 angegebenen Verfahren Steigung und Achsenabschnitt berechnet. Als Beispiel ergab sich: $B = 2907\ K \pm 0.07\ \%$, $\ln(A/R_0) = -2.1791 \pm 0.006\ \%$. Der zugehörige Widerstands-Temperatur-Verlauf ist in Abbildung 4.5, die Darstellung entsprechend Gleichung 4.4 ist in Abbildung 4.4 wiedergegeben, aus der sich zugleich die Zweckmäßigkeit des Ansatzes der Gl. 4.3 zur Beschreibung

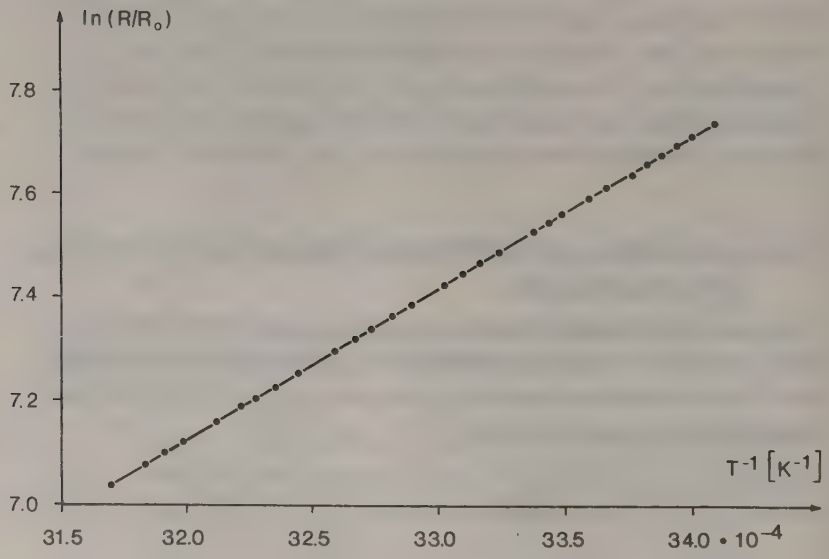


Abb. 4.4: Darstellung des Widerstands-Temperatur-Verlaufs eines Thermistors entsprechend Gl. 4.4

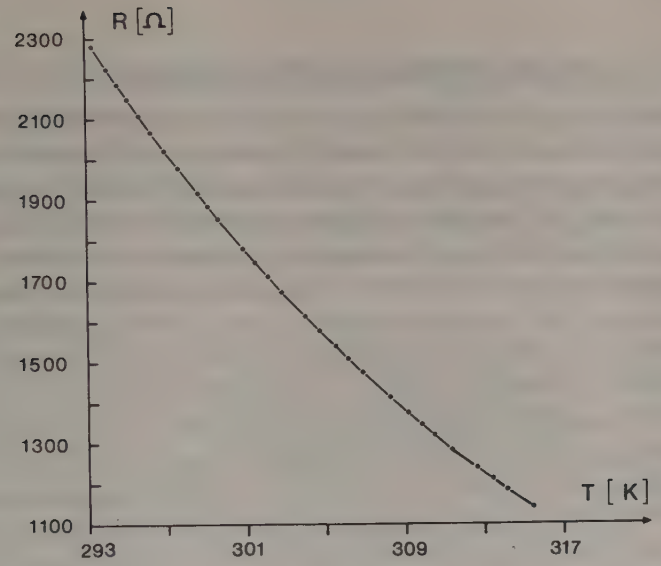


Abb. 4.5: Widerstands-Temperaturkennlinie eines Thermistors

der Widerstands-Temperaturkennlinie ergibt. Mit diesen Kenndaten können nun, z.B. bei einer erneuten Eichung des Thermistors, aus den (neu) gemessenen Thermistorwiderständen die entsprechenden Temperaturwerte mittels Gl. 4.3 berechnet und jeweils mit den (neu) gemessenen Temperaturwerten verglichen werden. Betrachtet über den Temperaturbereich von etwa 293 K bis 313 K (ca. 25 Meßwertpaare) ergab sich dabei eine Streuung von $\pm$ 0.025 K, so daß dieser Wert als Genauigkeitsgrenze der Temperaturbestimmungen angesehen werden kann (auf diese Art wurden ca. 30 Thermistoren untersucht). Dieser "statisch" ermittelte Wert ist genauer als die physiologisch interessierenden Grenzen von $\pm$ 0.1 K und ohne Einfluß auf die Genauigkeit bei der Bestimmung der zeitlichen Änderung der Übertemperatur (vgl. Kap. 4.3.2).

4.2.4 Thermische Zeitkonstante der Meßsonden

Bedingt durch ihre thermische Trägheit reagieren Thermistoren (wie auch andere Temperaturfühler) auf einen plötzlichen Temperatursprung nur verzögert. Wird ein Thermistor z.B. durch die maximal erlaubte elektrische Belastung für längere Zeit auf eine konstante Übertemperatur $\hat{u}$ über die Umgebungstemperatur gebracht, so sinkt nach Abschalten der Belastung die Übertemperatur u(t) nach einer Exponentialfunktion ab (MEINKE und GUNDLACH 1962): $u(t) = \hat{u} \cdot \exp(-t/\tau)$. Die Zeit, in der sie auf $\hat{u}/e$, d.h. auf ca. 37 % ihres Maximalwertes $\hat{u}$ abgesunken ist, wird dabei als thermische Abkühlungszeitkonstante τ definiert. Sie ist mit der Wärmekapazität $w\,[W \cdot sec \cdot {}^{o}C^{-1}]$ sowie mit der Ableitungskonstanten+) $a\,[W \cdot {}^{o}C^{-1}]$ des Thermistors durch die Gleichung $\tau = w/a$ verknüpft und wird vom Hersteller für Messungen in ruhender Luft von Raumtemperatur zu $\tau = 1$ sec angegeben.

Die oben beschriebenen Sonden haben nun entsprechend ihrem mechanischen Aufbau zwar eine erhöhte Wärmekapazität, jedoch infolge des Umgebungsmediums Gewebe bzw. Wasser eine erheblich vergrößerte Ableitungskonstante, so daß insgesamt eine gegenüber dem ursprünglichen Thermistor kleinere Zeitkonstante zu erwarten ist. Bei den in einem gerührten Wasserbad von etwa 303 K durchgeführten Messungen wurden die Sonden mittels ihrer Heizdrahtspulen auf eine zeitlich konstante Übertemperatur von etwa 2 K erwärmt und nach Abschalten des Heizstroms die dem Wert $\hat{u}/e$ entsprechende Zeit τ bestimmt, wobei sich Werte im Bereich von 0.25 - 0.35 sec ergaben. Eine Abschätzung der Zeitkonstante erhält man, wenn eine Sonde manuell sehr schnell von einem Wasserbad in ein anderes, um ca. 2 K kühleres Wasserbad gebracht wird; nach Abzug der "Sprungzeit" von etwa 0.1 sec ergab sich $\tau < 0.4$ sec.

+) Die Ableitungskonstante a gibt die Wärmemenge pro Zeiteinheit an, die ein Thermistor je Grad Temperaturerhöhung im Gleichgewicht an seine Umgebung abgibt.

4.3 Meßanordnung zur Aufnahme der Clearancekurven

Zur Aufnahme der Clearancekurven und zur Bestimmung der Übertemperatur wurde neben der Konstruktion der Sonden die Entwicklung eines geeigneten Meß- und Versorgungsgerätes erforderlich. Mit der Verwendung von Thermistoren als Temperaturfühler ist die Temperaturbestimmung auf eine Widerstandsmessung zurückgeführt.

Die Meßanordnung besteht aus zwei unabhängigen, funktionell identischen Anteilen, jeweils mit Wheatstone'scher Brücke, Sondenanschluß (für Thermistor und Sondenheizung), Meßbereichswahlschalter, Abgleichpotentiometer, Nullinstrument und Verstärker zur Anpassung des Ausgangssignals an die jeweilige Registriereinrichtung. Neben Strom- bzw. Spannungs-Versorgungsquellen enthält das Gerät schließlich eine zum Aufheizen der Sonden verwendete, lastunabhängige Präzisionsgleichstromquelle, welche auf jede Sonde einzeln umschaltbar und im Bereich von 6 - 30 mA in Stufen von 2 mA regelbar ist. Zum Erreichen einer Übertemperatur von etwa 1.8 K ist in undurchblutetem Gewebe eine Heizleistung von ca. 7 mW erforderlich (vgl. Kap. 4.2.1), wobei die für eine Sonde einmal ausgewählte Stromstärke für alle weiteren Messungen beibehalten wird. Langfristige Stabilität aller Versorgungsquellen, insbesondere die Unabhängigkeit auch der Bauteile von äußeren thermischen Einflüssen sind Voraussetzungen für fehlerfreie Messungen.

4.3.1 Widerstandsmeßbrücke

Die zu bestimmenden Thermistorwiderstände liegen im Bereich von etwa 900 Ω bis 2300 Ω, was je nach den Kenndaten A und B eines Thermistors dem Temperaturbereich von etwa 313 K bis 293 K entspricht. Abbildung 4.6 zeigt die für statische und dynamische Messungen verwendete Anordnung.

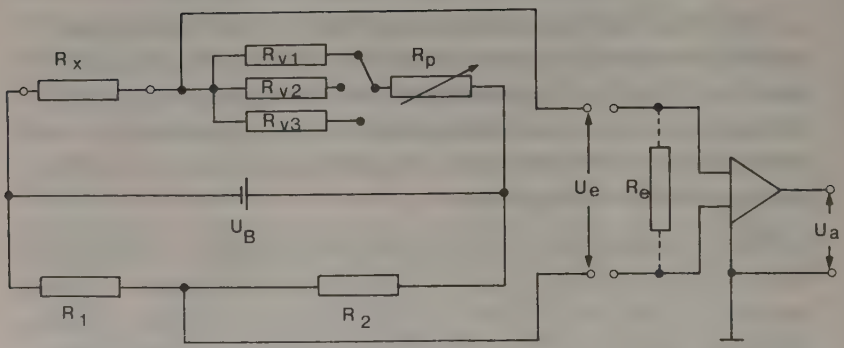


Abb. 4.6: Meßanordnung zur Widerstandsbestimmung (s. Text)

Hierbei sind R_1, R_2, $R_{v,1}$, $R_{v,2}$, $R_{v,3}$ bekannte Festwiderstände, R_x der zu bestimmende (Thermistor-) Widerstand, R_p ein geeichter regelbarer Widerstand und R_e der Eingangswiderstand eines Voltmeters bzw. eines Verstärkers. Bei statischen Messungen, z.B. von Festwiderständen, wird die Brücke durch Verändern von $R_v \equiv R_{v,i} + R_p$ auf $U_e = U_a = 0$ abgeglichen und der gesuchte Widerstand nach Gleichung 4.5 berechnet.

(4.5) $$R_x = (R_1 / R_2) \cdot R_v .$$

Zum Erreichen eines exakten Nullabgleichs ist der gesamte Meßbereich in drei sich überschneidende Anteile aufgeteilt, indem R_v aus den umschaltbaren Festwiderständen ($R_{v,1}$ = 900 Ω, $R_{v,2}$ = 1370 Ω, $R_{v,3}$ = 1800 Ω) sowie einem regulierbaren Widerstand R_p (0 ... 500 Ω, entsprechend 1000 Skalenteilen) aufgebaut ist. Mit H = 1 ... 1000 und i = 1,2,3 kann dann R_v berechnet werden zu

(4.6) $$R_v = R_{v,i} + R_p \cdot H \cdot 10^{-3} .$$

Wird anstelle von R_x eine geeichte Widerstandsdekade verwendet, sind die Widerstände $R_{v,i}$ und R_p sowie dessen Linearität auch nach deren Einbau in das Meßgerät stets experimentell überprüfbar.

Bei dynamischen Messungen, d.h. bei zeitlich sich ändernden Widerständen, erfolgt die Bestimmung von R_x über die Ausgangsspannung $U_a \neq 0$. Insbesondere bei Verwendung von Thermistoren mit $R_x = R(T) = A \cdot \exp(B/T)$ stellt sich die Frage, ob nach erfolgtem Nullabgleich der Brücke sich die Spannung U_a linear mit der Temperatur ändert, d.h. ob $U_a = \beta \cdot T$ gilt. Denn für diesen Fall darf die Spannung selbst ausgewertet werden, weil dies die Berechnung der Durchblutung nach Gleichung 4.1 nicht beeinträchtigt und gemäß Gleichung 4.2 nur in einer Parallelverschiebung der Durchblutungsgeraden resultiert. Hierbei muß β während des Ablaufs einer Clearancekurve zwar konstant, jedoch weder bekannt sein noch für Messungen am lebenden oder toten Tier den gleichen Wert haben.

4.3.2 Abhängigkeit der Brückenausgangsspannung von der Übertemperatur

Betrachten wir zunächst die Abhängigkeit der Brückenausgangsspannung U_a von einem unbekannten Widerstand R_x. Bei Vernachlässigung des sehr kleinen Innenwiderstandes der Gleichspannungsquelle U_B gilt (KAUTSCH 1971) für eine nicht abgeglichene Brücke:

$$(4.7) \quad U_a = V \cdot U_e = V \cdot U_B \cdot \frac{R_e}{R_i + R_e} \cdot \left[\frac{R_1}{R_1 + R_2} - \frac{R_x}{R_v + R_x} \right]$$

wobei der Innenwiderstand R_i der Brücke gegeben ist durch

$$R_i = \frac{R_1 \cdot R_2}{R_1 + R_2} + \frac{R_x \cdot R_v}{R_x + R_v} \quad .$$

Da U_a direkt vom Verstärkungsfaktor V ($\approx$ 100) sowie von der zu 0.3 V gewählten Brückenversorgungsspannung U_B abhängt, muß die Stabilität dieser Größen (die Toleranzen lagen bei < 0.1 % bzw. < 0.03 %) gewährleistet sein. Für die weiteren Überlegungen genügt es, Verstimmungen der Brücke nur bis zu Widerstandsänderungen entsprechend Temperaturänderungen von $\pm$ 2 K zuzulassen. Bezüglich den in Kap. 4.2.3 angegebenen Kenndaten eines Thermistors entspricht dies Widerstandsänderungen von etwa $\pm$ 60 Ω bei 313 K und $\pm$ 130 Ω bei 293 K. Wählt man noch $R_1 = R_2$ zu etwa 1800 Ω, so ergibt sich mit $R_e > 10^7$ Ω, daß $R_i << R_e$ bzw.

$$C^* \equiv R_e/(R_i+R_e) > 0.9997$$

ist und innerhalb der Gleichung (4.7) einen praktisch konstanten Beitrag leistet. Damit erhält man aus Gleichung 4.7 schließlich

$$(4.8) \qquad U_a = \frac{V \cdot U_B \cdot C^*}{2} \cdot \frac{R_v - R_x}{R_v + R_x} ,$$

woraus mit dem nach Gleichung 4.6 bekannten Abgleichwiderstand R_v und aus der gemessenen Ausgangsspannung U_a stets der unbekannte Widerstand R_x bzw. mit $R_x = R(T) = A \cdot \exp(B/T)$ die unbekannte Temperatur T berechnet werden kann. Setzen wir noch

$$(4.9) \qquad C = V \cdot U_B \cdot C^*/2$$

und

$$(4.10) \qquad Q = \frac{R_v - R_x}{R_v + R_x} ,$$

so stellt C einen für alle Messungen konstanten Faktor dar, welcher auch aus der Messung von U_a bei bekanntem R_v und R_x bestimmt werden kann. Für das Weitere genügt damit die Diskussion der Gleichung 4.10.

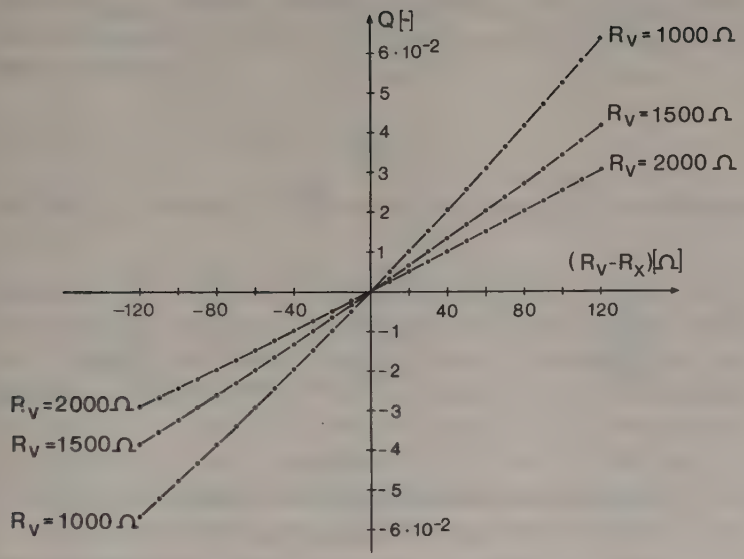


Abb. 4.7: Abhängigkeit der durch Gl. 4.10 definierten Größe Q von $(R_V - R_X)$ mit $R_X = R_V \pm 0...120\ \Omega$ und mit R_V = 1000 Ω, 1500 Ω und 2000 Ω.

Zunächst ist in Abbildung 4.7 die Auswirkung einer Änderung von R_X auf Q dargestellt, und zwar jeweils für $R_X = R_V \pm 0...120\ \Omega$ mit R_V = 1000 Ω, 1500 Ω und 2000 Ω. Es ergibt sich jeweils ein nicht linearer Kurvenverlauf, wobei die Kurvensteigung mit zunehmendem R_V als auch R_X abnimmt und z.B. an der Stelle $R_V = R_X$ = 2000 Ω im Vergleich zu $R_V = R_X$ = 1000 Ω nur noch den halben Wert hat. Verwenden wir nun in Gleichung 4.10 anstelle von R_X den Thermistorwiderstand $R_X = R(T) = A \cdot \exp(B/T)$ mit typischen Kenndaten (B = 2900 K und $\ln(A/R_0) = -2.17$) und setzen noch (η s.u.)

(4.11) $$T = 273 + \eta + u$$

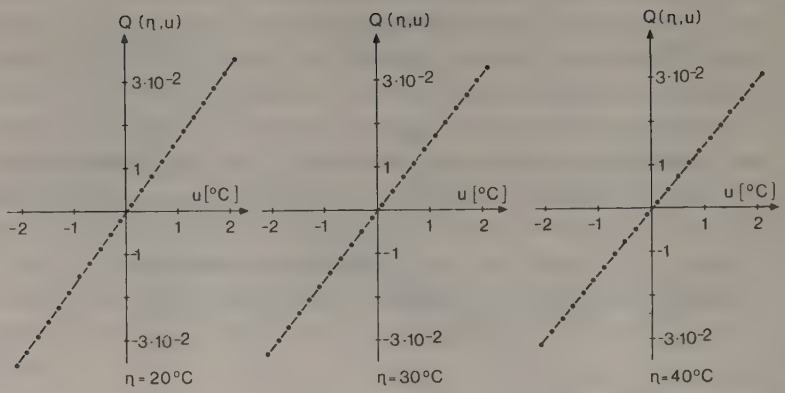


Abb. 4.8: Abhängigkeit der durch Gl. 4.12 definierten Größe Q von der Übertemperatur u mit $\eta = 20^{\circ}C$, $30^{\circ}C$ und $40^{\circ}C$ als Parameter. Die Kurvensteigung wird mit zunehmender Abgleichtemperatur η flacher.

so erhalten wir

$$Q(\eta,u) = \frac{R_V - A\cdot\exp(B/T)}{R_V + A\cdot\exp(B/T)} \quad . \tag{4.12}$$

Damit kann nun die direkte Abhängigkeit der Größe $Q(\eta,u)$ von der Änderung der ("Über-") Temperatur $u = 0 \ldots \pm 2^{\circ}C$ angegeben werden (s. Abb. 4.8), wenn der Brückenabgleich jeweils z.B. für die den Temperaturen $\eta = 20,30,40^{\circ}C$ entsprechenden Widerstandswerte $R_V = A\cdot\exp[B/(273+\eta)]$ durchgeführt wurde. Die Steigung dieser Kurven

$$Q' \equiv \frac{\partial Q}{\partial T} = \frac{B}{T^2} \cdot \frac{2\cdot R_V\cdot R(T)}{[R_V+R(T)]^2} \tag{4.13}$$

nimmt mit zunehmender "Abgleichtemperatur" ab, ist bei konstantem η dagegen nahezu unabhängig von u. Die Kurven der Abbildung 4.8 können daher mit guter Näherung jeweils durch eine Gerade

$$Q(\eta,u) = \beta(\eta) \cdot u \qquad (4.14)$$

mit der für festes η konstanten Steigung $\beta(\eta)$ beschrieben werden.

Experimentell wird meist nur der positive Bereich $(Q > 0)$ dieser Kurven genutzt: Ausgehend von einem Brückenabgleich für η bewegt sich nach Einschalten der Sondenheizung der Spannungs-Temperaturverlauf auf einer solchen Halbgeraden. In Tabelle 4.1 sind die nach Abschnitt 6.4.1 berechneten Steigungen $\beta(\eta)$ der Halbgeraden ($Q > 0$, $u > 0$) den nach Gleichung 4.13 berechneten Steigungen für $u = 0.1^{\circ}C$ und $u = 2.1^{\circ}C$ gegenübergestellt; letztere unterscheiden sich maximal um etwa 1.5 %.

Tab. 4.1 (Erläuterungen s. Text)

	$\eta = 20^{\circ}C$	$\eta = 40^{\circ}C$
$\beta(\eta)$	$1.676 \cdot 10^{-2}$	$1.469 \cdot 10^{-2}$
$Q'(\eta,0.1)$	$1.688 \cdot 10^{-2}$	$1.479 \cdot 10^{-2}$
$Q'(\eta,2.1)$	$1.663 \cdot 10^{-2}$	$1.459 \cdot 10^{-2}$

Anstelle der Gleichung 4.8 erhalten wir unter Verwendung der Gleichungen 4.9 und 4.14:

$$U_a = C \cdot \beta(\eta) \cdot u \,. \qquad (4.15)$$

Ausgehend von einem Brückenabgleich entsprechend der Temperatur η sind dann Änderungen der Ausgangsspannung U_a linear proportional zu den Temperaturänderungen (u =

0 ... 2°C) und es ist zweckmäßig, U_a direkt analog zu registrieren. Die Berechnung der Durchblutung aus den Clearancekurven kann nach Gleichung 4.2 erfolgen, d.h. es darf die Spannung U_a selbst ausgewertet werden, zumal nur bis zu einer Übertemperatur von 1.5 bis 1.8°C aufgeheizt und der Initialteil der Clearancekurven nicht ausgewertet wird (Abschn. 4.4.6), so daß der Linearitätsfehler insgesamt sicher < 1 % beträgt. Bei Verwendung eines automatischen Datenerfassungs- und Verarbeitungssystems kann die Durchblutungsbestimmung auch aus den Temperatur-Clearancekurven erfolgen, die aus der Ausgangsspannung nach Gleichung 4.8 ermittelt werden. Nach dieser Gleichung kann auch die Steady-state-Übertemperatur ermittelt werden, experimentell einfacher jedoch durch Einstellen des neuen Brückenabgleichs und Berechnung nach Gleichung 4.5.

4.3.3 Temperaturdifferenzmessungen

Beim gleichzeitigen Betrieb zweier (ungeheizter) Sonden, d.h. der Durchblutungsmeß- und der Temperaturreferenzsonde, stellt sich die Frage, ob die Ausgangssignale der beiden Wheatstone'schen Brücken zur Elimination der Tiergrundtemperaturschwankungen direkt elektrisch subtrahiert werden können, vorausgesetzt es liegt an beiden Meßstellen die gleiche Temperaturdynamik vor. Dann wäre nach Einschalten der Heizung der Durchblutungsmeßsonde auch bei zeitlich inkonstanter Tiergrundtemperatur eine Durchblutungsbestimmung möglich, indem diese Spannungsdifferenz-Clearancekurve wie eine einfache Spannungs-Clearancekurve ausgewertet wird. Eine fortlaufende Erfassung des Spannungsdifferenzsignals setzt aber wegen Gleichung 4.15 jeweils gleiche Proportionalitätsfaktoren $C \cdot \beta(\eta)$ voraus. Selbst wenn man experimentell für beide Brücken den gleichen, durch Gleichung 4.9 definierten Faktor C erreicht, muß noch die Identität von Q' gewährleistet sein. Letzte-

res ist nicht immer der Fall, da i.a. sowohl die Abgleichtemperaturen η als auch die Kenndaten der Sonden etwas verschieden sind, Q' nach Gleichung 4.13 aber von diesen Größen abhängt. Daher wird stets eine getrennte Erfassung der Brückenausgangsspannungen vorgenommen und bei der Auswahl der Thermistoren auf möglichst geringe Unterschiede ihrer B-Werte geachtet.

Während eines Experiments ist es vorteilhaft, das Ausmaß der Verschiedenheit von Q' schnell abschätzen zu können. Betrachten wir für eine Sonde, ausgehend von einem Brükkenabgleich entsprechend der Temperatur T, eine Temperaturänderung von $|\Delta T| \leq 2$ K und setzen entsprechend $R(T) = R_V \pm \Delta R$ in Gl. 4.13 ein, so folgt

$$(4.16) \quad Q' = \frac{2 \cdot B}{T^2} \cdot \frac{(1 \pm \Delta R/R_V)}{4 \cdot (1 \pm \Delta R/R_V) + (\Delta R/R_V)^2} \quad .$$

Unter Vernachlässigung des zweiten Summanden im Nenner, $(\Delta R/R_V)^2$, gegenüber dem ersten ergibt sich

$$(4.17) \quad Q' \approx B \,/\, (2 \cdot T^2) \quad ,$$

d.h. der Ausdruck $R_V \cdot R(T) \,/\, \left[R_V + R(T)\right]^2$ in Gl. 4.13 leistet nur einen (näherungsweisen) konstanten Beitrag zu Q', gleichgültig ob diese Betrachtung bei T = 293 K oder bei T = 313 K angestellt wird. Mit $\Delta T \ll T$ und $\Delta B \ll B$ erhält man nach Entwicklung von Q' in eine Taylor-Reihe und unter Vernachlässigung der mehrfachen Ableitungen den Ausdruck $\Delta Q'$ und damit

$$(4.18) \quad \frac{\Delta Q'}{Q'} = \frac{\Delta B}{B} - 2 \cdot \frac{\Delta T}{T} \quad .$$

Damit kann nun die gewünschte Abschätzung durchgeführt werden; dies sei an zwei Beispielen gezeigt:

(a) Für zwei Sonden mit identischem B-Wert (oder aber für die selbe Sonde, betrachtet bei verschiedenen Abgleichtemperaturen) ergibt mit T_1 = 295 K ein Temperaturunterschied von $\Delta T = T_2 - T_1 = -2$ K den Wert $\Delta Q'/Q' = 1.4$ %.

(b) Befinden sich zwei Sonden auf gleicher Temperatur, haben jedoch extrem verschiedene B-Werte (z.B. 2637 K und 2992 K), so folgt $\Delta Q'/Q' \approx 15$ %.

Die angegebenen Werte von $\Delta Q'/Q'$ sind infolge der Vernachlässigungen auf etwa $\pm$ 10 % genau.

4.4 Durchführung der Versuche

Mit den oben beschriebenen Meßsonden und dem Meß-/Versorgungsgerät steht eine geeignete Meßanordnung zur Erfassung der Clearancekurven bzw. der Gewebegrundtemperaturen zur Verfügung. Die gleiche Anordnung wird auch zu den Temperaturmessungen eingesetzt, welche zur Ermittlung des Wärmeverteilungsquotienten λ notwendig sind; diese Untersuchungen müssen aus methodischen Gründen an anderen als den zu Durchblutungsmessungen verwendeten Tieren erfolgen. Das für die Durchblutungsmessungen selbst pro Versuchstier erforderliche Vorgehen ist in Abschnitt 4.4.2 in der Reihenfolge der Durchführung zusammengestellt und zum Teil in den Abschnitten 4.1 und 4.2 begründet. Gleichzeitig zu den Durchblutungsmessungen werden in der Regel weitere Meßgrössen erfaßt (Blutdruck, CO_2- und O_2-Gehalt der Atemgase, siehe Abschn. 4.4.4). Die aus der Durchführung und Auswertung der Durchblutungsmessungen resultierenden Erkenntnisse begründen schließlich die Notwendigkeit eines rechnergesteuerten Verfahrensablaufs.

4.4.1 Bestimmung des Wärmeverteilungsquotienten zwischen Gewebe und Blut

Als Ergebnis des Verfahrens der Durchblutungsberechnung erhält man (s. Gl. 4.1) den Steigungsbetrag ϕ^*/λ der Durchblutungsgeraden. Zur Angabe der Durchblutung ϕ^* muß demnach der Wärmeverteilungsquotient

$$\lambda = \frac{(\rho c)_{Gew.}}{(\rho c)_{Blut}} \tag{4.19}$$

bekannt sein. Nach GEIGY (1969) beträgt die spezifische Wärme des Blutes $c_{Blut} = 3.64\ J \cdot g^{-1} \cdot {}^oC^{-1}$, RAUEN (1964) gibt die Dichte des Blutes zu $\rho_{Blut} = 1.051\ g \cdot cm^{-3}$ an, so daß die spezifische Wärme und die Dichte des Gewebes experimentell zu ermitteln sind. Bedingt durch die zur Überprüfung der Sondenlage im Gewebe notwendige Fixierung des Gewebes (s. Pos. X im nächsten Abschnitt) wurden diese Versuche unabhängig von den zu Durchblutungsuntersuchungen verwendeten Tieren durchgeführt. Die Entnahme des Gehirngewebes erfolgte etwa 15 Minuten nach Eintritt des Todes und nur bei solchen Tieren, deren Gewebekonsistenz nicht durch vorausgegangene physiologische Experimente verändert war. Die Dichte wurde zu $\rho_{Gewebe} = 1.03\ g \cdot cm^{-3}$, die spezifische Wärmekapazität c_{Gewebe} in einem wassergefüllten Mischungskalorimeter der Wärmekapazität $W = 227.7\ J \cdot {}^oC^{-1}$ nach der Gleichung:

$$c_{gew.} = \frac{c_w \cdot m_w}{m_{Gew.}} \cdot \frac{\eta_m - \eta_w}{\eta_{Gew.} - \eta_m} \tag{4.20}$$

bestimmt (vgl. z.B. GERTHSEN et al. 1977). Hierzu wurde die Gewebemasse $m_{Gew.}$ in einem abgeschlossenen Volumen innerhalb zwei bis drei Stunden auf die Temperatur $\eta_{Gew.}$ erwärmt und nach Einbringen des Gewebes in das Kalorimeter (m_w, c_w, η_w bezeichnen Masse, spezifische Wärme und Temperatur des Wassers) die Mischungstemperatur η_m

ermittelt. Es ergab sich $c_{Gew.} = 3.695\ J \cdot g^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}$, womit zusammen mit obigen Daten der Wärmeverteilungsquotient zu $\lambda = 0.995 \pm 1\ \%$ berechnet werden konnte.

4.4.2 Übersicht über die Reihenfolge der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Experimente an einem Versuchstier

Das bei jedem Versuchstier für die Durchblutungsuntersuchungen erforderliche Gesamt-Verfahren ist nachfolgend in der Reihenfolge der Durchführung thematisch beschrieben. Der angegebene Ablauf liegt später auch den durch den Rechner gesteuerten Experimenten zugrunde, wobei dann die den Positionen II, V, VI, VIII, IX entsprechenden Messungen bzw. Berechnungen im On-line-Betrieb durchgeführt werden. Untersuchungen am wachen, frei beweglichen Tier (chronisches Experiment) erstrecken sich über einen Zeitraum von etwa 6 - 9 Wochen. An einem weiteren Versuchstag werden dann Messungen an dem narkotisierten Tier, in der Regel über 10 - 12 Stunden, vorgenommen; unmittelbar anschließend werden die Clearance-Kurven am toten Tier erfaßt. Untersuchungen nur an narkotisierten Tieren, bei welchen also die Positionen III, V und VI entfallen und steriles Arbeiten nicht erforderlich ist, werden als akute Experimente bezeichnet. Weitere Ausführungen zu den einzelnen Positionen sind in den nachfolgenden Abschnitten zu finden.

I Bestimmung der Kenndaten (A, B) der Sonden eines Meßelements

II Funktionstests der Sonden in Gelatine (s. Abschn. 4.4.5)

III Sterilisation der Sonden

IV Implantation der Sonden

V Probemessungen (während der Einheilzeit, ca. 10 Tage)

VI Messungen am wachen Tier, (vorläufige) Berechnung der Durchblutung

VII Vorbereitungen für Messungen am narkotisierten Tier

VIII Messungen am narkotisierten Tier

IX Messungen am toten Tier

X Kontrolle der Sondenlage

XI Endgültige Berechnung der Durchblutung (unter Verwenden der tiereigenen Bezugskurven, d.h. Clearancekurven toten Gewebes).

4.4.3 Operations- und Präparationsverfahren (III, IV, VII, X)

Wenn die als Versuchstiere verwendeten Katzen zu chronischen Experimenten herangezogen wurden, war steriles Arbeiten erforderlich. Nach Beenden der Voruntersuchungen (I, II) wurde zunächst das Meßelement kalt in einem ANPROLENE-GAS-STERILIZER über etwa 12 Stunden sterilisiert; eine heiße Sterilisation war wegen der verwendeten Sondenmaterialien nicht möglich. Auf eine intraperitoneale Nembutalinjektion (25 mg/kg Körpergewicht) folgte dann 30 bis 50 Minuten später der Eintritt der Narkose des Versuchstieres. Nun wurde dessen Kopf stereotaktisch fixiert und nach einem 4 bis 5 cm langen Schnitt durch das Fell in Richtung der Sagittalnaht das Schädeldach freigelegt (s. Abb. 4.9).

Etwa 3 bis 6 Stunden nach der Operation wachte das Tier wieder auf, 10 bis 14 Tage später war sowohl das Gehirngewebe weitgehend vernarbt als auch die äußere Wunde verheilt und es konnten die Messungen am wachen, frei beweglichen Tier durchgeführt werden. Bis auf die Sondenimplantation entsprach das weitere Vorgehen dann dem der akuten Experimente.

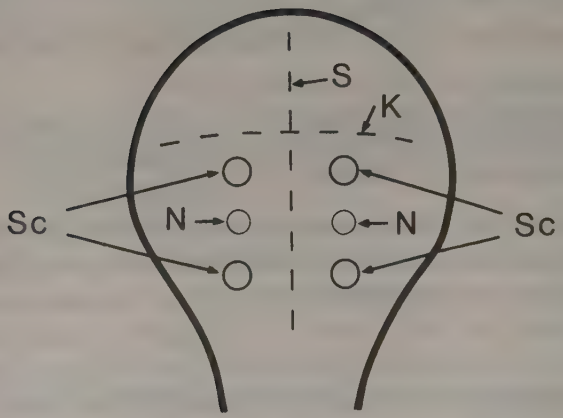


Abb. 4.9: Schematische Darstellung des Katzenschädels von oben, nachdem das Schädeldach freigelegt wurde. Orientiert an der Kranz- (K) und Sagittalnaht (S) wurden Bohrungen für die Sonden (N) und zur Befestigung des Meßelements mittels Schrauben (Sc) angebracht. Nach Perforation der Dura unterhalb der Bohrungen (N) wurden die Sonden in das Gewebe eingeschoben, der Plexiglaskörper des Meßelementes (vgl. Abb. 4.2) am Schädeldach festgeschraubt und schließlich das Fell (seitlich um den Plexiglaskörper herum) zusammengenäht.

Bei akuten Experimenten wurde die Narkose wie oben beschrieben eingeleitet. Hierauf wurde (zur Erfassung des arteriellen Blutdrucks) ein PVC-Katheter in die Femoralarterie, ein weiterer in die Femoralvene eingeführt und befestigt, über welchen dann die Applikation von Erhaltungsdosen des Narkotikums sowie von Pharmaka vorgenommen werden konnte. Über den Ansatz eines durch einen Öffnungsschnitt in die Luftröhre eingeführten und an ihr befestigten T-Rohres (Tra-

chealkanüle) konnte das Versuchstier bei Bedarf mittels einer Starlingpumpe mit Raumluft oder mit Gasgemischen beatmet werden. Mit Hilfe eines zusätzlich durch die Trachealkanüle bis in einen Bronchus vorgeschobenen PVC-Schlauches war es möglich, kontinuierlich Luft bzw. Gas aus diesem Bereich anzusaugen und dessen CO_2-Gehalt zu erfassen. Stereotaktische Fixierung des Tierkopfes und Implantation der Sonden erfolgten hierauf wie oben beschrieben. 2 bis 3 Stunden danach konnte dann mit den Messungen begonnen werden, wobei die Tiere in der Regel zur Ausschaltung unwillkürlicher Muskelaktivitäten mit Flaxedil (2-3 mg/kg Körpergewicht) relaxiert sowie zur Vermeidung von größeren Schwankungen der Körpertemperatur mittels eines Heizkissens erwärmt wurden.

Waren die Messungen am narkotisierten Tier beendet, wurde es durch eine intravenöse KCl-Injektion getötet, dekapitiert und der Kopf in einen etwa auf Gewebetemperatur eingestellten Wärmeschrank gebracht. Damit konnte eine stetige Änderung der Grundtemperatur während der Erfassung der Clearancekurven am toten Tier vermieden werden. Zur abschließenden Überprüfung der Lage des Meßkopfes jeder Sonde wurde das gesamte Gehirngewebe sowie ein zu seiner Halterung erforderlicher Teil der Schädelkapsel vom übrigen Kopf abpräpariert und zusammen mit dem Meßelement für 2 bis 4 Tage in eine Formalin-Lösung gebracht. Nach dieser Zeit hatte sich das Gewebe infolge irreversibler Vernetzung der Proteinstrukturen verfestigt und konnte durch Parallelschnitte zur Sagittalebene schichtenweise abgetragen und somit der Meßkopf einer Sonde freigelegt werden. Die zu chronischen Experimenten verwendeten Sonden wurden abschließend nachgeeicht (I).

4.4.4 Messung des arteriellen Blutdrucks, des endexspiratorischen CO_2-Gehalts sowie des O_2- und CO_2-Gehalts der Beatmungsgase

Die fortlaufende Registrierung des arteriellen Blutdrucks und des endexspiratorischen CO_2-Gehalts erfolgte nur bei Untersuchungen an narkotisierten Tieren. Der arterielle Blutdruck wurde mit Hilfe eines Statham-Elements (Statham Physiological Pressure Transducer Model No. P 32 Db, Hato Rey, Puerto Rico) in Verbindung mit einem Trägerfrequenzmeßverstärker (KWS/II-5, Fa. Hottinger Baldwin Meßtechnik GmbH, Darmstadt) erfaßt, wobei entweder die Blutdruckamplituden oder der mittlere arterielle Blutdruck registriert und als Analogsignal graphisch aufgezeichnet wurden. Der Aufnehmer selbst war über einen Dreiwegehahn mit dem in die Femoralarterie eingeführten PVC-Katheter verbunden, dessen Verstopfung durch kontinuierliche Spülung, gesteuert über eine Druckflasche mit Reduzierventil, verhindert wurde. - Als ungefähres Maß für pCO_2-Veränderungen des arteriellen Blutes wurde die Bestimmung des endexspiratorischen CO_2-Gehalts durchgeführt. Das über die Trachealkanüle angesaugte Gas wurde einem Ultrarot-Absorptionsschreiber (URAS, Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/M.) zugeführt und das den Meßwertänderungen entsprechende Analogsignal ebenfalls graphisch registriert; die Werte der exspiratorischen Umkehrpunkte wurden als "endexspiratorischer CO_2-Gehalt" bezeichnet. - Bei Durchblutungsuntersuchungen im chronischen Experiment war das Versuchstier (je nach experimentellem Vorhaben) in einem Beatmungskäfig untergebracht (vgl. auch Kap. 8.1). O_2- und CO_2-Konzentration (in Vol.%) des zuströmenden Gasgemisches sowie die Konzentrationen im Käfig selbst wurden fortlaufend überwacht. Zur O_2-Konzentrationsbestimmung wurde ein OXYTEST (Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/M.) verwendet.

4.4.5 Messungen in Gelatine

Vor ihrem ersten Gebrauch zu Durchblutungsmessungen wurden sämtliche Sonden zunächst zu Messungen in Gelatine herangezogen. Hierzu wurden sie in eine flüssige (blasenfreie) 10 %-Gelatine von etwa 50°C eingebettet, welche sich zur Vermeidung von Wasserverlusten in einem abgeschlossenen Volumen befand und dann auf etwa 23°C thermostatisiert wurde. Durch Probemessungen wurde diejenige Heizstromstärke bestimmt, welche zum Erreichen einer Übertemperatur von ca. 1.8°C notwendig war (die Heizwiderstände waren von Sonde zu Sonde etwas verschieden); der ermittelte Wert wurde für alle weiteren Messungen mit dieser Sonde beibehalten. In gleicher Weise wie in durchblutetem oder totem Gewebe wurden nun mehrere Clearancekurven erfaßt und ausgewertet (s.u.), wobei die eine Sonde eines Meßelements zur Aufnahme der Clearancekurve, die andere zur Kontrolle der Gelatinegrundtemperatur diente und durch alternierendes An- und Abschalten des Heizstroms Aufheiz- bzw. Abkühlungskurven registriert wurden. In Anbetracht der etwa gleichen Wärmeleitfähigkeit von Gelatine und undurchblutetem Gewebe konnte aus diesen Messungen nun eine mittlere Bezugskurve ermittelt werden, welche später während der Messungen am lebenden Tier zur Berechnung der (vorläufigen) Durchblutung benötigt wurde, d.h. wenn noch keine tiereigenen Bezugskurven zur Verfügung standen. Hierbei auftretende methodische Fragestellungen, z.B. über den Einfluß der einzelnen Bezugskurven auf das Durchblutungsergebnis, sind später im Rahmen der Auswertung der On-line-Experimente (Kap. 7.1) beschrieben. - Messungen in Gelatine erlaubten es zugleich, unabhängig von Versuchstieren die Funktionsfähigkeit der Sonden und der Meßanordnung insgesamt (z.B. Konstanz der Brückenversorgungsspannung, der Verstärkung, der Heizstromstärke) zu überprüfen. Insbesondere konnten eventuell vorliegende und oft erst nach mehreren Stunden in Erscheinung tretende Isolationsfehler innerhalb der sich über 2 bis 3 Tage erstreckenden Untersuchungen erkannt werden.

4.4.6 Aufnahme und Auswertung der Clearancekurven (V, VI, VIII, IX, XI; Off-line-Betrieb)

Die durch Gelatine-Tests überprüften Sonden wurden, ggf. nach Sterilisation, in das zu untersuchende Gewebe implantiert. Nach Probemessungen, aus denen sich u.a. Anhaltspunkte für eine eventuell ungeeignete Lage des Meßkopfes einer Sonde im Gewebe ergaben, wurde in akuten Experimenten 2 bis 3 Stunden, in chronischen Experimenten etwa 14 Tage nach der Implantation mit den Messungen begonnen (vgl. Kap. 8.1 und Kap. 8.2). Hierzu wurde jede der beiden Wheatstone-Brücken ungefähr auf die Ausgangsspannung Null abgeglichen, die graphische Registrierung der Temperatursignale (1 cm $\hat{=}$ 0.1°C) gestartet und deren (in der Regel gleichartiger) zeitlicher Verlauf überprüft. Nach Einschalten des Heizstroms der Durchblutungsmeßsonde wurde das Temperaturreferenzsignal sowie die Clearancekurve bis zum Erreichen (etwa nach 50 bis 70 sec, je nach Höhe der Durchblutung) des neuen Temperatur-Steady-state erfaßt. Auf die erneute Überprüfung der beiden Temperatursignale folgte nach Abschalten des Heizstroms die Aufnahme einer Abkühlungskurve usw.. Auf diese Art wurden die Messungen je nach Fragestellung, z.B. über einen Zeitraum von 2 Stunden, in Zeitschritten von etwa zwei Minuten fortgeführt, wobei die Empfindlichkeit der graphischen Registrierung im letzten Drittel einer Clearancekurve erhöht wurde. Bei sich langfristig ändernden Gewebegrundtemperaturen war vor Starten einer neuen Aufheizkurve ggf. ein neuer Brückenabgleich durchzuführen. In gleicher Weise erfolgten die Messungen am toten Tier bzw. in Gelatine.

Unter Berücksichtigung einer graphischen oder rechnerischen Elimination der den Clearancekurven eventuell überlagerten Änderungen der Gewebegrundtemperaturen waren diese Clearancekurven $U_{\phi}(t)$ zu differenzieren (der Index 'ϕ' bezeichnet durchblutetes, der Index 'o' totes Gewebe bzw. Gelatine). Dazu wurden für etwa i = 1 ... 15 ausgewählte Zeitpunkte t_i die Tangenten an diese Kurven gezeichnet und

deren Steigungswinkel $\alpha_\phi(t_i)$ abgelesen, wobei der Initialteil der Clearancekurven - etwa die ersten 5 bis 10 sec - wegen des ähnlichen Verlaufs der Kurvensteigungen nicht ausgewertet wurde. Nach Ermittlung der zugehörigen $\ln|\tan\alpha_\phi(t_i)|$-Werte konnten dann zusammen mit den entsprechenden, aus den Messungen in Gelatine ($U_o(t)$) bereits vorliegenden $\ln|\tan\alpha_o(t_i)|$-Werten in Analogie zu Gleichung 4.1 bzw. 4.2 die Ordinatenwerte $y(t_i)$ der Durchblutungsgeraden

$$(4.21) \qquad y(t_i) \equiv \ln|\tan\alpha_\phi(t_i)| - \ln|\tan\alpha_o(t_i)| = -\frac{\phi^*}{\lambda}\cdot t_i + \text{const.}$$

berechnet werden. Hierzu wurde durch die $(t_i/y(t_i))$-Punkteschar rechnerisch (s. Kap. 6.4) oder graphisch eine "Bestgerade" gelegt, wobei sich im allgemeinen zur Beurteilung der "Güte" der Durchblutungsgeraden die graphische Darstellung der Punkteschar als notwendig erwies. Als Beispiel sind in Abbildung 4.10 für durchblutetes und undurchblutetes Gewebe je eine Clearance-kurve, deren Steigungsverlauf und schließlich die resultierende Durchblutungsgerade dargestellt. - Die $\alpha_\phi(t_i)$-Werte wurden nach Abschluß des experimentellen Versuchsteils dann noch zur endgültigen Berechnung der Durchblutungswerte benötigt.

Aus den bisherigen Ausführungen läßt sich erkennen, daß einer routinemäßigen Anwendung dieses Wärmeclearance-Meßverfahrens bei manueller Handhabung enge Grenzen gesetzt sind. Die Ermittlung der Durchblutungswerte ist mühselig, zeitaufwendig und nahezu stets durch subjektive Einflüsse bei der graphischen Auswertung gekennzeichnet; insbesondere im Bereich des letzten Drittels einer Clearancekurve wird der Fehler beim Anlegen der Tangenten und Ablesen ihres Steigungswinkels groß. Während in der Regel alle zwei Minuten eine neue Messung gestartet werden kann, erfordert die anschließende vorläufige Berechnung der Durchblutung einen Zeitaufwand von mindestens 30 bis 40 Minuten;

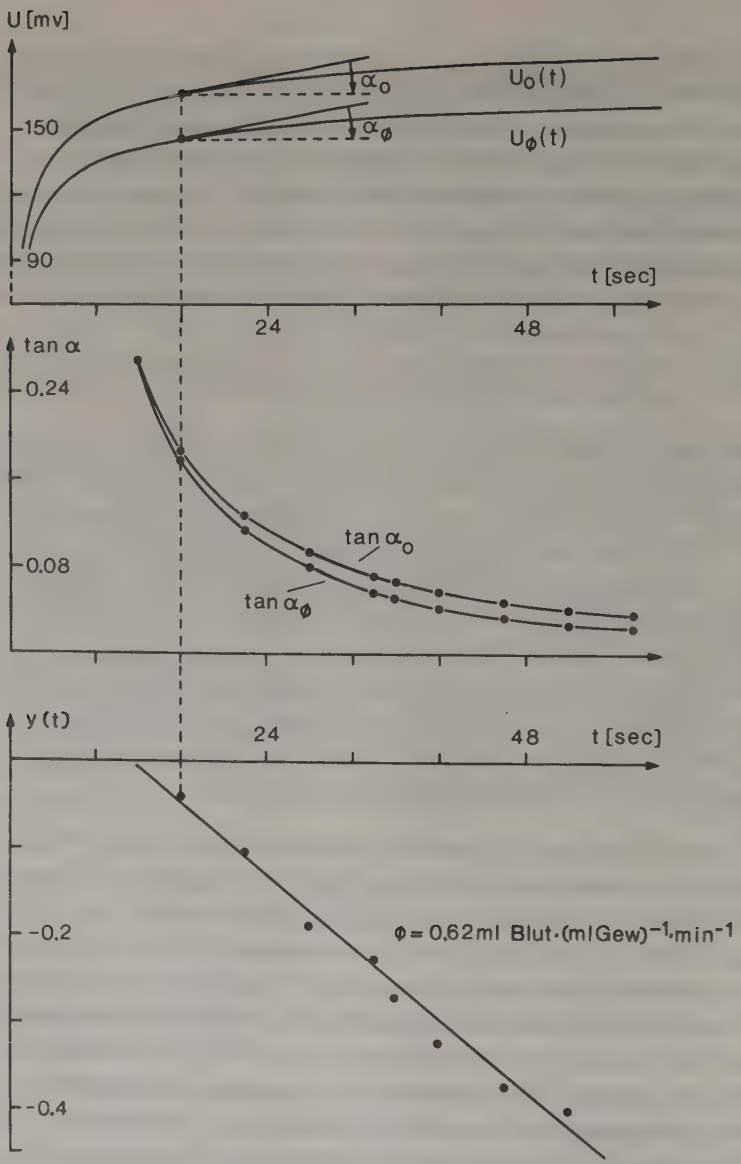


Abb. 4.10: Darstellung der Clearancekurven durchbluteten und undurchbluteten Gewebes (oberer Teil), ihres Steigungsverlaufs (mittlerer Teil) und der resultierenden Durchblutungsgeraden (unterer Teil).

längere Zeiten werden benötigt, wenn noch Änderungen der Gewebegrundtemperaturen den Clearancekurven überlagert waren. Bei etwa 100 Messungen pro Tag, aus denen dann nach Abschluß des experimentellen Versuchsteils noch die endgültigen Durchblutungswerte ermittelt werden müssen, sind auf diese Art systematische Untersuchungen in grösserem Umfang nicht möglich. Von wesentlicherer Bedeutung als diese methodischen Hindernisse ist aber die physiologische Anforderung, daß das Ergebnis einer Durchblutungsmessung unmittelbar nach ihrem Abschluß zur Verfügung stehen soll, da hiervon in den meisten Fällen das weitere experimentelle Vorgehen abhängt. So ist es z.B. nicht sinnvoll, durchblutungsändernde Maßnahmen einzuleiten, wenn die Durchblutungs-Ausgangslage unbekannt ist, zumal eine Reihe von Untersuchungen an einem Versuchstier infolge von Adaptationserscheinungen nicht bzw. nicht mehrmals wiederholbar sind. Es wurde deshalb ein Verfahren entwickelt, das unter anderem das Berechnungsergebnis einer Messung, angegeben in (ml Blut) · (ml Gewebe)$^{-1}$ · min^{-1} sofort anschließend an den Meßvorgang verfügbar macht. Dieses Verfahren ist im Folgenden beschrieben.

5. Anschluß und Anpassung des Digitalrechners an die Experimente

Für die zu bearbeitenden Fragestellungen ist ein Digitalrechner geeigneter als ein Analogrechner und zudem vielseitiger verwendbar, sei es zur Entwicklung von Auswertungsmethoden anhand der im Rechner gespeicherten Originalmeßdaten oder aber zum Einsatz bei anderen Experimenten. Im vorliegenden Fall sollte der folgende Proezßablauf durch den Rechner gesteuert bzw. durchgeführt werden: Schalten des Sondenheizstromes, Aufnahme der Meßdaten, Berechnung der Ergebnisse, ggf. Fehlerkorrektur, Konservieren der Meßdaten und Ausgabe der Ergebnisse. Dies führte zur Entwicklung umfangreicher Programme, welche unterschiedlichen und z. T. konkurrierenden Anforderungen gerecht werden mußten: Zum einen war bis ins Detail eine exakte Formulierung und Festlegung der Art und Reihenfolge des gesamten Meß- und Rechenvorgangs notwendig. Andererseits wurde in Anbetracht des unvorhersehbaren Verhaltens wacher Tiere oder bei plötzlich eintretenden Artefakten ein flexibler Verfahrensablauf unumgänglich; ferner sollten Datenaufnahme, einzelne Programmzyklen und Zwischenergebnisse fortlaufend kontrollierbar sein. Der Versuchsablauf der rechnergesteuerten Experimente entspricht dem in Abschn. 4.4.2 geschilderten, der eigentliche Programmablauf umfaßt dessen Positionen II, VI, VIII und IX und ist in Kap. 6 behandelt.

5.1 Gesamtkonfiguration und formale Programmerstellung

Zur Verfügung stand ein Digitalcomputer der Firma Hewlett-Packard (HP 2114 B) mit einer (nicht erweiterbaren) Kernspeicherkapazität von 8 K Worten à 16 bit. An angegebenen Stellen waren im Computer bis zu 6 Operationssteckkarten verwendbar, seien es Interfacekarten (IFC), über die periphere Geräte anschließbar waren, oder selbständig operie-

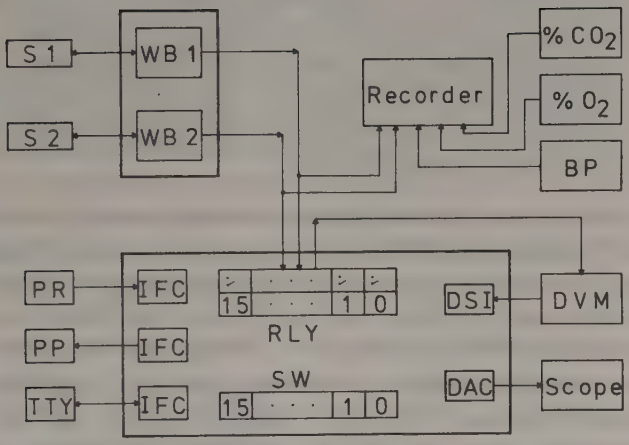


Abb. 5.1: Schematische Darstellung der verwendeten Rechner-Meßplatz-Gesamtkonfiguration (Erläuterungen s. Text).

rende Funktionskarten wie z.B. ein Digital-to-Analog-Converter oder ein Relay-Register. Die Funktionskapazität des Rechners war entsprechend der Darstellung der Gesamtkonfiguration in Bild 5.1 voll erschöpft. Die Programme wurden auf einer Teletype (TTY) erstellt und dabei gleichzeitig auf Lochstreifen gestanzt. Diese sowie Hersteller-Service-Programme konnten über den Lochstreifenleser (PR) eingelesen werden. Die zu messenden Signale wurden über das Relay-Register (RLY) an ein Digitalvoltmeter (DVM) angeschlossen ('DSI': Data-Source-Interface). Die Darstellung der Clearancekurven und Durchblutungsgeraden erfolgte über den Digital-to-Analog-Converter (DAC) auf einem Oszilloskop. Die Ausgabe, d.h. Konservierung der Meßdaten geschah über eine Stanze (PP) auf Lochstreifen,

der Ausdruck der Ergebnisse bzw. die Eingabe akuteller Daten über die Teletype. Notwendige Eingriffe in ein laufendes Programm, im allgemeinen Anhalten des Programms oder Überspringen eines bzw. mehrerer Programmabschnitte konnten ebenfalls über die Teletype, einfacher jedoch über ein an der Außenseite des Computers vorhandenes Switch-Register (SW) durchgeführt werden.

Parallel zur automatischen Datenerfassung wurden Clearancekurve und Temperaturreferenzsignal graphisch registriert, einerseits zur Kontrolle und Konservierung bei Ausfall des Rechensystems, zum anderen zur Verfolgung des Temperaturverlaufs in der Zeit zwischen den Clearancekurven sowie zur Auswahl des Zeitpunkts des Meßbeginns. Bei Experimenten am narkotisierten Tier waren zusätzlich die Analogsignale der CO_2-, O_2- und Blutdruckmessung (BP) an den Schreiber angeschlossen. Die Meßsonden und Wheatstone-Brücken sind durch 'S' bzw. 'WB' gekennzeichnet.

Zur Realisierung des geplanten Vorhabens war aus funktionellen Gründen sowie in Anbetracht der nur in beschränktem Umfang zur Verfügung stehenden Kernspeicherkapazität des Rechners die Erstellung von zwei Programmgruppen notwendig:

Das Meßprogramm (On-line-Betrieb) steuert die Erfassung der Clearancekurven, berechnet unmittelbar nach Ablauf einer Messung am lebenden Tier die vorläufige Durchblutung und beinhaltet eine fortwährende Kontrolle des Verfahrensablaufs. Es ist unterteilt in das Hauptprogramm 'HM' und die Unterprogramme 'RLY', 'DV', 'OSC', 'SCOPE' und 'GLT'.

Das Auswertungsprogramm (Off-line-Betrieb) berechnet zunächst aus den tiereigenen Bezugskurven eine mittlere Bezugskurve, aus welcher zusammen mit den Originalmeßdaten des lebenden Tieres die endgültigen Durchblutungswerte bestimmt werden. Es ist unterteilt in das Hauptprogramm 'HA' und die Unterprogramme 'OSC', 'SCOPE', 'GLT' und 'TRST'.

Die Programme 'OSC' und 'RLY' sind in Assembler, die übrigen in FORTRAN geschrieben. Alle diese "Quellenprogramme" müssen in Maschinenprogramme übersetzt werden, aus denen dann für jede der beiden Programmgruppen schließlich ein "lauffähiges" Endprogramm erstellt wird (HEWLETT-PACKARD 1970a). Das für eine Programmgruppe erforderliche Vorgehen sei kurz erläutert, wobei vorausgesetzt wird, daß die Rechner-Betriebskonfiguration festgelegt ist und die Übersetzungsprogramme sowie das Koordinierungsprogramm 'BCS' (mittels vorhandener Serviceprogramme) erstellt sind:

(a) Übersetzungsprogramm (z.B. für FORTRAN): Dieses Programm steuert das Einlesen eines Quellenprogramms, die Übersetzung in Maschinensprache, die Ausgabe des zugehörigen, relativ adressierten Objektprogramms sowie die Erkennung und den Ausdruck eventuell vorhandener grammatikalischer Fehler. Dieses Vorgehen ist dann für jedes der Quellenprogramme einer Programmgruppe zu wiederholen.

(b) Koordinierungsprogramm 'BCS': Dieses Programm steuert der Reihe nach das Einlesen aller zur Programmgruppe zugehörenden Objektprogramme sowie des 'Bibliotheksprogramms'. Letzteres enthält alle verfügbaren Service-Subroutinen (z.B. Verfahren zur log-Berechnung), aus welchen das 'BCS' die benötigten einzulesen bzw. die nicht benötigten zu überlesen veranlaßt. Während des gesamten Verfahrensablaufs wird gleichzeitig das binär codierte Endprogramm ausgegeben (über PP). Erst gegen Ende dieses Prozesses wird durch 'BCS' erkannt, ob das Gesamtprogramm kleiner als die verfügbare Kernspeicherkapazität ist; ggf. müssen die Quellenprogramme entsprechend gekürzt werden und diese formale Programmerstellung ist in (a) neu zu beginnen.

Nach Fertigstellung eines richtig dimensionierten Endprogramms konnte die Belegung der Kernspeicherplätze durch die einzelnen Programme oktal codiert ausgedruckt und daraus der Spielraum möglicher Programmerweiterungen ab-

geschätzt werden. Dies war während der Verfahrensentwicklung stets notwendig, da durch jede der beiden Programmgruppen die Rechnerkapazität nahezu völlig beansprucht wurde. - Nachfolgend werden nun, soweit es im Rahmen der Diskussion des automatischen Prozeßablaufs erforderlich erscheint (Kap. 6), die Steuerung des Programmablaufs, der Aufruf des Digital-to-Analog-Converters, des Relay-Registers und des Digitalvoltmeters sowie die zugeordneten Subroutinen 'OSC', 'SCOPE', 'DV' und 'RLY' erläutert.

5.2 Steuerung des Programmablaufs (SW)

Die zur Steuerung eines flexiblen Programmablaufs erforderliche Kommunikation mit dem Rechner kann z.B. über die Teletype, einfacher und schneller aber über das Switch-Register (SW) erfolgen. Es seien von den 16, an der Frontseite des Rechners befindlichen Schaltern z.B. die Schalter Nr. 2 und Nr. 6 eingeschaltet ($\hat{=}$ '1'), alle übrigen ausgeschaltet ($\hat{=}$ '0'). Erreicht der Programmablauf die Stelle des Ablesens der Schalterstellungen ('J = ISSW', s. Abb. 5.2), wird nach Vergleich der vorprogrammierten Oktalzahl J_o (z.B. 105_8) mit der abgelesenen Oktalzahl J (hier: 104_8) der weitere Programmablauf (in diesem Beispiel) verhindert; erst nach Setzen der für $J \geq J_o$ verantwortlichen Schalter wird der nächste Programmabschnitt ausgeführt bzw. übersprungen. Auf diese Art kann z.B. der Beginn einer Abkühlungskurve zeitlich hinausgezögert oder die Dauer einer Oszilloskopabbildung gesteuert werden (s. auch Kap. 6.6).

Schalternr.:	...	8	7	6	5	4	3	2	1	0
Schalterzustand:	...	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Oktalzahl:			1			0			4	

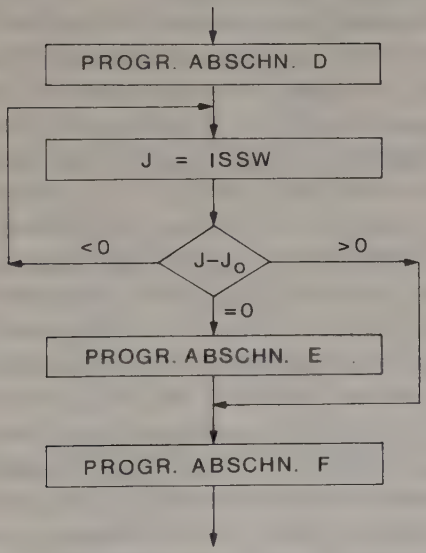


Abb. 5.2: Beispiel zur Steuerung des Programmablaufs mittels des Switch-Registers.

5.3 Graphische Darstellung der Funktionen auf dem Oszilloskop

5.3.1 Digital-to-Analog-Converter, Subroutine 'OSC'

Im Computer in digitaler Form gespeicherte Zahlenwerte, im allgemeinen (X/Y)-Wertepaare, können auf einem konventionellen Einstrahloszilloskop im x-y-Betrieb dargestellt werden. Ein als Interface-Karte ausgebildeter Digital-to-Analog-Converter übernimmt vom Computer ein 16 bit-Binärwort, welches in zwei 8 bit-Anteile aufgespalten wird. Aus bit 0 bis bit 7 wird die eine, aus bit 8 bis bit 15 die andere Analogspannung, jeweils im Bereich von 0 bis + 10 Volt, erstellt. Nach Wahl einer geeigneten Konvention (z.B. bit 0 bis bit 7 für die X-Achse, '+' $\hat{=}$ rechts; bit 8 bis bit 15 für die Y-Achse, '+' $\hat{=}$ oben) wird durch jedes der 65536 möglichen Binärworte, die aus dem Computer übernommen werden können, die Abbildung eines einzigen Punktes im Wertebereich $\{X/Y\} \hat{=} \{0 \ldots 255/0 \ldots 255\}$ bewirkt. Die Größe der zugehörigen Analogspannung ist dabei jeweils durch $(N \cdot 10)/255$ gegeben, wobei N den Dezimalwert der durch die Kombination von 8 bit gegebenen Zahl darstellt. Diese Funktionsweise (HEWLETT-PACKARD 1970b) beeinflußt die in Assembler vorzunehmende Programmierung: Es wurde eine Subroutine 'OSC' erstellt, welche die notwendigen Steuer- und Kontrollbefehle enthält und die Abbildung eines einzelnen Punktes veranlaßt. Der Aufruf lautet allgemein

```
CALL OSC (IX, IY)
```

oder z.B. CALL OSC (219, 037). Da sehr unterschiedliche Punktescharen (z.B. Clearancekurven oder Durchblutungsgerade) mit einer jeweils verschiedenen Anzahl von Punkten abzubilden sind, werden zweckmäßigerweise die Datenaufbereitung (Anpassung an den Bereich 0 ... 255) sowie die Steuerung der Zeitdauer einer Abbildung durch ein anderes Programm, die FORTRAN-Subroutine 'SCOPE' übernommen. Nur durch diese wird dann die Assembler-Subroutine 'OSC' aufgerufen.

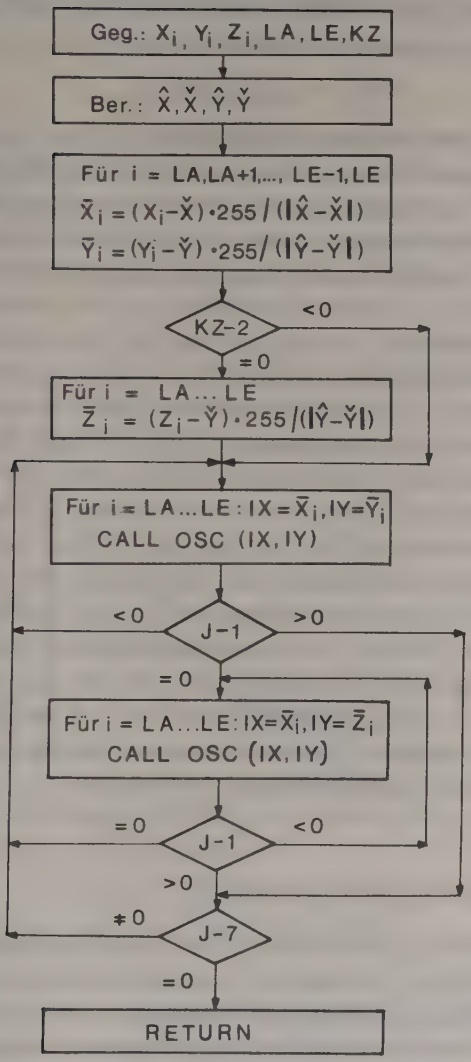


Abb. 5.3: Flußdiagramm der Subroutine 'SCOPE'

5.3.2 Steuerung der Abbildungen, Subroutine 'SCOPE'

Die in FORTRAN geschriebene Subroutine

SCOPE (KZ, LA, LE)

wurde erstellt, um digital gespeicherte Kurven in geeigneter Weise auf einem Oszilloskop darstellen zu können. Hierbei bedeuten i = LA bzw. LE den Index des ersten bzw. letzten abzubildenden Punktes einer (X_i/Y_i)-Schar; KZ gibt die Anzahl der ggf. gleichzeitig abzubildenden Kurven an. In der Regel ist KZ = 1, beispielsweise bei der Abbildung einer Clearancekurve. Nur bei der Darstellung von Geraden (z.B. "Durchblutungsgerade") ist KZ = 2 und es werden gleichzeitig die (X_i/Y_i)-Originalwerte sowie die aus diesen Werten berechnete Bestgerade ((X_i/Z_i)-Schar) dargestellt (s. auch Kap. 6.4.3). Diese Subroutine ist in vereinfachter Form im Flußdiagramm in Abbildung 5.3 wiedergegeben: In der oberen Hälfte ist die Normierung auf den verfügbaren Wertebereich beschrieben (Aufsuchen der Extremwerte $\check{X}$, $\hat{X}$, $\check{Y}$, $\hat{Y}$, dann Berechnung der $\bar{X}_i$, $\bar{Y}_i$ und ggf. der $\bar{Z}_i$, s. auch Kap. 5.3.1), in der unteren Hälfte sind die Möglichkeiten der Abbildungssteuerung dargelegt. Nur durch Setzen der J = 7 entsprechenden Schalter des Switch-Registers wird der gesamte Abbildungsvorgang beendet und der Rücksprung in das rufende Programm veranlaßt.

5.4 Relay-Register, Subroutine 'RLY'

Das Relay-Register ist ein als Interfacekarte ausgebildetes Schaltregister. Es enthält 16 gleichzeitig und voneinander unabhängig aufrufbare Schalter, durch die beliebige fremde Stromkreise und dadurch Computer-Peripheriegeräte schalt- bzw. steuerbar sind. Zum Betrieb der Relay-Register-Karte wurde eine Assembler-Subroutine erstellt, welche, abgesehen von Steuer- und Kontrollbefehlen, vom Computer ein 16 bit-Wort übernimmt, dies zur Karte trans-

feriert und schließlich den Rücksprung in das rufende Programm veranlaßt (vgl. HEWLETT-PACKARD 1970b). Innerhalb eines FORTRAN-Programms lautet der Aufruf allgemein

CALL RLY (N)

oder z.B. CALL RLY (O17221). Der Parameter N stellt eine Oktalzahl dar. Ihre binäre Repräsentation durch das 16 bit-Wort entspricht den zu betätigenden Schaltern, wobei '1' geschlossen bzw. '0' offen bedeutet (vgl. den oberen Teil in Abb. 5.2). Die Operationszeit eines Schalters ist <1 msec.

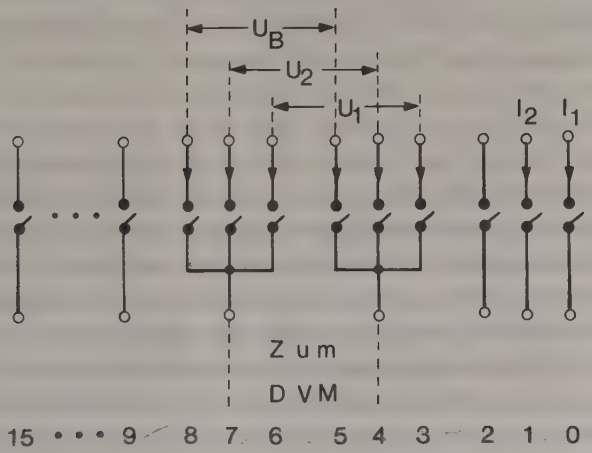


Abb. 5.4: Beschaltung des Relay-Registers.

Die durch das Relay-Register übernommenen Aufgaben sind der Abbildung 5.4 zu entnehmen. Durch die Schalter Nr. 0 und Nr. 1 wird der Heizstrom der Sonden 1 bzw. 2 geschaltet, über Nr. 3 bis Nr. 8 werden die Meßspannungen an das Digitalvoltmeter (DVM) angeschlossen, Nr. 9 bis Nr. 15 dienen der hier nicht weiter erläuterten Bereichs- und

Funktionsfernsteuerung des DVM. Damit wird nun z.B. durch CALL RLY (440) die Brückenversorgungsspannung U_B erfaßt oder durch CALL RLY (221) die Brückenausgangsspannung bzgl. der Sonde 2 bei gleichzeitiger Heizung (I_1) der Sonde 1. Ein z.B. nachfolgender Aufruf CALL RLY (111) läßt Schalter 1 unverändert und bewirkt die Erfassung der Brückenausgangsspannung bzgl. Sonde 1. Auf diese Art können mit demselben Digitalvoltmeter in schneller Folge verschiedene Meßspannungen zeitlich nacheinander erfaßt werden.

5.5 Anschluß und Aufruf des Digitalvoltmeters, Subroutine 'DV'

Mittels des Relay-Registers wird eine Meßspannung auf den Eingang eines Voltage-to-Frequency-Converters (VFC; Typ: HP 2212 A; $R_E > 10^9$ Ω) geschaltet, von dort wird die entsprechende Information über einen programmierbaren Counter (HP 5330 A) und eine Data-Source-Interfacekarte (DSI) dem Computer zugeführt (vgl. Abb. 5.1). In Verbindung mit dem VFC hat der nachfolgende Counter die Funktion eines Digitalvoltmeters mit frei wählbarer Meß- bzw. Integrationszeit t_I; diese und die beliebig (z.B. in Spannungseinheiten) normierbare Digitalanzeige des Counters sind vom Computer aus mittels mehrerer, über das Relay-Register schaltbarer Steuersignale programmierbar. Vor dem Durchführen einer oder mehrerer Einzelmessungen sind diese "Betriebsbedingungen" durch einen entsprechenden Aufruf der Subroutine 'RLY (N)' anzugeben (s. z.B. Abb. 6.2 und 6.3).

Zur Erfassung der Meßdaten wurde die nachfolgend in vereinfachter Form wiedergegebene FORTRAN-Subroutine 'DV' erstellt:

```
SUBROUTINE DV
COMMON ...
  :
WRITE (...)          ------>  Veranlaßt den Counter zur Durch-
                              führung einer Messung.
READ (...) S,D       ------>  Steuerung der Übernahme der Daten
FORMAT (...)                  S und D durch den Computer und
                              Umcodierungen.
E = (-2.*S+1.)*D     ------>  Das Ergebnis E der Messung läßt
                              sich aus D = |E| und S = 0 bei
                              positiver bzw. S = 1 bei negati-
                              ver Polarität berechnen.
  :
RETURN
END
```

Sollen (unter gleichen "Betriebsbedingungen") mehrere Meßwerte hintereinander erfaßt werden, muß die Subroutine 'DV' entsprechend oft aufgerufen werden. Da Steuer- bzw. Datentransferzeiten gegenüber den verwendeten Integrationszeiten von 0.5 sec bzw. 1 sec vernachlässigbar klein sind, kann stets mit der für eine vorgegebene Integrationszeit t_I maximal möglichen Meßfrequenz $f \approx t_I^{-1}$ gearbeitet werden, was zugleich bei der Datenaufnahme (s. Kap. 6.2) einen für jeden Meßzyklus gleichen Zeitrhythmus garantiert.

6. Programmierter Prozeßablauf und vorläufige Berechnung der Durchblutung (On-line-Betrieb)

Die Reihenfolge der einzelnen, pro Versuchstier durchzuführenden Abschnitte des Gesamtexperiments ist bei der computergesteuerten Erfassung der Durchblutung die gleiche wie die in Kap. 4.4.2 beschriebene; bis auf deren Punkte II, VI, VIII und IX läuft ihre Durchführung ebenso ab. Die Messungen in Gelatine, am wachen, narkotisierten und toten Tier sowie die vorläufige Berechnung der Durchblutung (d.h. bezogen auf eine tierfremde mittlere Bezugskurve) werden jetzt durch die Programmgruppe "Meßprogramm", die endgültige Auswertung aller Clearancekurven (d.h. die Erstellung einer tiereigenen mittleren Bezugskurve und damit die Bestimmung der endgültigen Durchblutungswerte) durch die Programmgruppe "Auswertprogramm" (s. Kap. 7) übernommen. Beide Programmgruppen sind nicht nur zur Erfassung der Gehirndurchblutung geeignet, sondern auch für jedes andere, nicht zu schwach durchblutete Gewebegebiet verwendbar, wenn wenige Parameter wie Heizstromstärke der Sonden und Rhythmus der Meßdatenaufnahme (s.u.) abgeändert werden und sofern die übrigen, im Kap. 4.1 erwähnten, Voraussetzungen erfüllt sind.

Innerhalb der Programmgruppe "Meßprogramm", deren Subroutinen bis auf 'GLT' (s. Kap. 6.4) schon oben beschrieben wurden, stellt das Hauptprogramm 'HM' einen wesentlichen Anteil dar. Es wurde - stets unter Berücksichtigung der beschränkten Kernspeicherkapazität - auf der Grundlage der Erfahrungen des manuellen Versuchsablaufs (Kap. 4.4.6) aufgebaut und beinhaltet eine Beschreibung des gesamten Prozesses, welcher sich aus sehr unterschiedlichen Anteilen zusammensetzt und welcher umso weniger experimentelle Freiheiten erlaubt, je strenger der Programmablauf festgelegt wurde. Programmumfang und -überschaubarkeit erlauben hier keine Wiedergabe des Textes im Wortlaut; stattdessen

wird weiterhin der Prozeßablauf durch Angabe einzelner Operationsabschnitte, zum Teil in Form von Flußdiagrammen oder Tabellen, dargestellt.

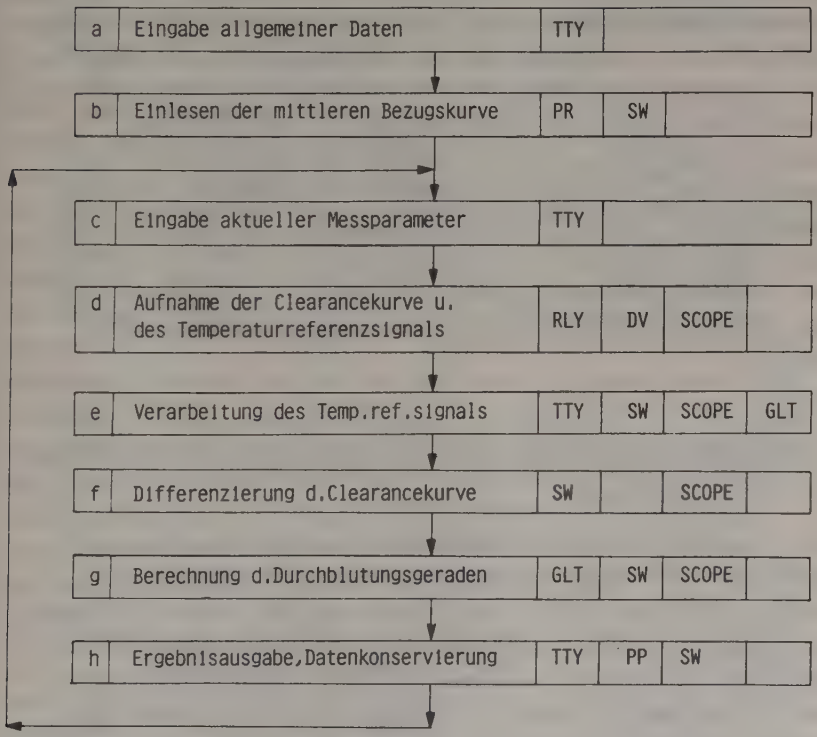


Abb. 6.1: Übersicht über das Hauptprogramm 'HM'

Abbildung 6.1 zeigt die vereinfachte Übersicht über das Hauptprogramm 'HM', daneben die Bezeichnung der innerhalb eines Operationsabschnitts aufgerufenen Subroutinen bzw. verwendeten Peripherieeinheiten. Nach Einlesen des Meßprogramms (binär codiertes Endprogramm), nach Eingabe allgemeiner Daten sowie Einlesen der mittleren Bezugskurve wird bei Experimenten an lebenden Tieren der ganze weitere

Programmzyklus für jede einzelne Durchblutungsmessung jeweils einmal durchlaufen. Das Programm ist so angelegt, daß auf jede Aufheizkurve eine Abkühlungskurve folgt, wobei der dem Start einer Abkühlungskurve vorausgehende Programmabschnitt (c) übersprungen wird. Der Zeitbedarf der Datenaufnahme beträgt ca. 70 sec, der der unmittelbar anschließenden Auswertung ca. 60 - 90 sec, womit etwa alle 2 - 3 Minuten eine neue Messung möglich wird. Messungen am toten Tier oder in Gelatine werden mit dem gleichen Programm durchgeführt, hierbei jedoch die Abschnitte (b, g) übersprungen. Bei erstmals verwendeten Meßsonden erfolgen zunächst mit diesem Programm Messungen in Gelatine, welche nach Auswertung durch das Auswertprogramm dann im Rahmen des Meßprogramms als mittlere Bezugskurve eingelesen und der vorläufigen Durchblutungsbestimmung zugrundegelegt werden.

6.1 Eingabe allgemeiner und aktueller Daten und der Bezugskurve (a, b, c)

Der innerhalb eines solchen Meß-Rechen-Zyklus anfallende (und dann auf Lochstreifen ausgegebene) Datenblock muß - auch im Hinblick auf seine automatische Weiterverarbeitung im Auswertprogramm - eine Reihe ihn bzw. den durchgeführten Versuchsabschnitt kennzeichnende Parameter enthalten. Es ist zweckmäßig, diese in allgemeine, für mehrere Programmzyklen gleichbleibende, sowie in aktuelle, für jedes Aufheiz-Abkühlungskurvenpaar andersartige, zu unterteilen.

Zu Programmbeginn werden die folgenden allgemeinen Parameter über die Teletype eingegeben: Tiernummer, Zeitdauer der Messung, Sondenheizstromstärke sowie ein Parameter zur fortlaufenden Zählung der Clearancekurven. Gemäß den Ausführungen in Kap. 4.3.2 ist zur Aufstellung der Durchblutungsgeraden eine Umrechnung der Meßspannungen in Temperaturen nicht erforderlich, wohl aber zur Angabe der Tier-

grund- oder Übertemperatur. Diese kann aus den Gleichungen 4.3, 4.6, 4.8 bis 4.10 bestimmt werden, wozu für jede Brücke die zugehörigen numerischen Werte von R_p und $R_{v,i}$ als weitere allgemeine Daten einzugeben sind (die in den angeführten Gleichungen zur Temperaturberechnung noch benötigten und während des ganzen Versuchs gleichbleibenden Daten A, B, C werden erst im Auswertprogramm benötigt, da erst dort Temperaturberechnungen erfolgen).

Über eine bestimmte Einstellung des Switchregisters wird sodann festgelegt, ob Messungen am toten Tier bzw. in Gelatine oder am lebenden Tier durchgeführt werden sollen. Für den letzten Fall erfolgt das Einlesen (PR) der Datenblöcke der mittleren Bezugskurven. Sie enthalten zugleich Parameter, über die eine Verwechslung der Zuordnung von Datenblock zu Sonde bzw. zu Brücke ausgeschlossen wird. Damit sind die allgemeinen, nur wenige Minuten in Anspruch nehmenden Vorbereitungen des Meßsystems abgeschlossen. Das Programm muß nur dann gestoppt, neu gestartet und die Dateneingabe wiederholt werden, wenn eine der beschriebenen Angaben geändert werden soll, im allgemeinen bei Wechsel des Temperaturmeßbereichs oder wenn während des Experiments z.B. der Einbau eines neuen Potentiometers mit anderen technischen Daten erforderlich wird.

Vor Eingabe der aktuellen Daten werden - sofern erforderlich - zunächst beide Brücken auf etwa die Ausgangsspannung Null abgeglichen. Die Einstellwerte H der beiden Abgleichpotentiometer werden nach Gleichung 4.6 zur Temperaturbestimmung benötigt und stellen zusammen mit der Entscheidung, ob Sonde 1 als Meßsonde und damit Sonde 2 als Referenzsonde bzw. umgekehrt betrieben werden sollen, die aktuellen Daten dar. Ihre Angabe ist jedoch nur jeweils vor Beginn einer Aufheizkurve notwendig, da zu Anfang des nächsten Programmzyklus das Abschalten der Heizung automatisch erfolgen kann, zum anderen sich die Grundtemperaturen nach dieser Zeit nicht soweit verändert haben, daß

ein neuer Brückenabgleich erforderlich wäre. Unmittelbar nach Eingabe dieser Daten über die Teletype wird der Meßprozeß gestartet.

6.2 Start der Messung und Aufnahme der Meßdaten (d)

Gemäß Abbildung 5.4 sollen die Ausgangsspannungen der beiden Brücken und die Brückenversorgungsspannung U_B gemessen werden. Als Spannungsquelle für U_B wurde während eines Teils der Experimente ein Ni-Cd-Akkumulator mit einer über Stunden geringfügig abfallenden Spannung verwendet, welche in Anbetracht ihrer Proportionalität zur Brückenausgangsspannung stets mit einem vorgegebenen Sollwert verglichen wurde und bei dessen Unterschreitung zu einem Programmstopp führte. Die Überprüfung von U_B erfolgte stets unmittelbar vor Aufnahme eines Aufheiz-Abkühlungskurvenpaares (vgl. Abb. 6.2). - Mit der in Abb. 5.4 dargestellten Anordnung ist keine gleichzeitige Erfassung mehrerer Spannungssignale, sondern nur eine sequentielle Aufnahme möglich. Es waren also eine bestimmte Reihenfolge der Einzelmessungen sowie die zugeordneten Schaltparameter für das Relay-Register festzulegen. Dabei sollte einerseits die Menge der Meßdaten pro Meßzyklus in Grenzen gehalten, zum anderen die Clearancekurve möglichst exakt erfaßt und schließlich die Art der Datenweiterverarbeitung berücksichtigt werden. Unter Voraussetzung eines identischen Grundtemperaturverlaufs an der Meß- und Referenzsonde schien eine alternative Messung beider Signale am einfachsten. Doch änderte sich die Grundtemperatur während der Erfassungszeit einer Clearancekurve nicht derart, daß eine solch große Anzahl von "Referenzpunkten" auf Kosten der "Meßpunkte" gerechtfertigt wäre. Andererseits verhinderte ein Verhältnis von fünf oder zehn "Meßpunkten" zu einem "Referenzpunkt" ein einfaches Differenzieren der Clearancekurve und beanspruchte mehr Kernspeicherkapazität.

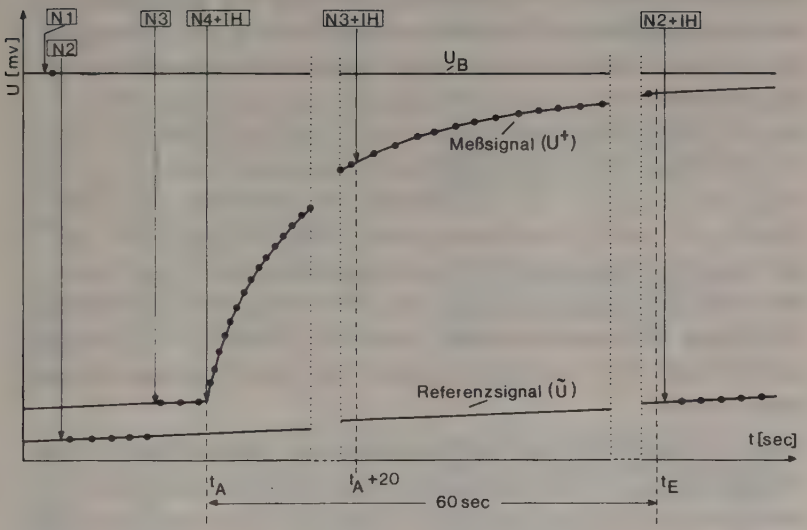


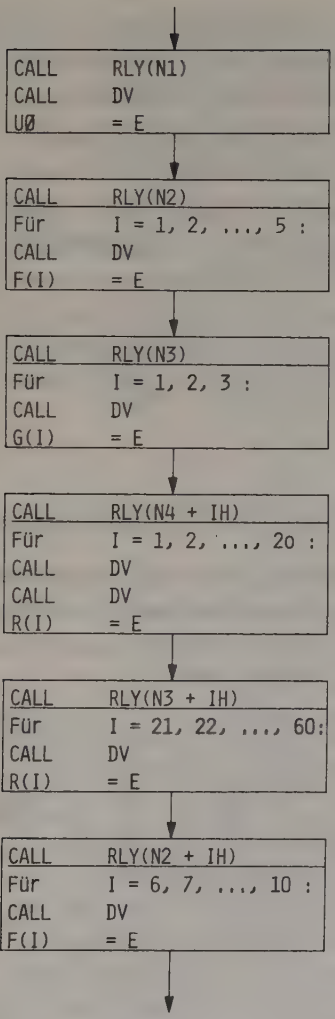
Abb. 6.2: Schematische Darstellung der einem Meßzyklus zugrunde liegenden Schalt- und Meßreihenfolge. Die Schaltzeitpunkte des Relay-Registers sind durch Pfeile markiert, die Schaltparameter sind darüberstehend angegeben. Jeder an einem Spannungssignal eingezeichnete Punkt symbolisiert eine Einzelmessung.

Wie sich aus den Experimenten der manuellen Versuchsdurchführung ergab, zeigte während der Meßzeit die Gewebegrundtemperatur - soweit sie sich überhaupt änderte - am Ort der Meß- und Referenzsonde einen weitgehend identischen und linearen Verlauf; beim narkotisierten und toten Tier fast stets, beim wachen Tier mit gewissen Einschränkungen, da Emotionslage und von außen auf das Tier einwirkende (aber oft vermeidbare) Reize bisweilen den Grundtemperaturverlauf an beiden Sonden etwas unterschiedlich beein-

flussen konnten. Unter der Voraussetzung der Temperaturlinearität, welche ja fortwährend durch die graphische Aufzeichnung beider Signale kontrollierbar war, genügte die Messung des Referenzsignals unmittelbar vor und nach der Aufnahme der Clearancekurve und es konnte die durch diese "Referenzpunkte" gebildete Gerade als Maß für die ev. Änderung der Grundtemperatur verwendet werden (s. Kap. 6.3). Bei 5 % bis 10 % der Messungen am wachen Tier lag jedoch ein nicht identischer zeitlicher Verlauf vor, so daß dann die Änderung der Grundtemperatur aus dem Signal der Meßsonde selbst unmittelbar vor dem Aufheizen und nach Erreichen des Steady-states graphisch (Schreiber) bestimmt und während des Auswertprozesses über die Teletype eingegeben wurde.

Unter Berücksichtigung der angeführten Umstände wurde die in Abbildung 6.2 schematisch dargestellte Meßreihenfolge aufgestellt; zugleich sind die Schaltzeitpunkte und -parameter für das Relay-Register angegeben. In Anbetracht des Zeitverlaufs der Meßsignale erfolgte die Erfassung einer Clearancekurve während der ersten 20 sec mit einer Integrationszeit von t_I = 0.5 sec und der Meßfrequenz $f \approx 2\ sec^{-1}$, wobei jeweils der erste der beiden in einer Sekunde anfallenden Meßwerte überlesen wurde; für den weiteren Verlauf der Clearancekurve sowie die anderen Signale wurde t_I = 1 sec und die hierbei maximal mögliche Meßfrequenz von $f \approx 1\ sec^{-1}$ verwendet (vgl. Kap. 5.5).

Der Start dieser Meßreihenfolge wird automatisch mit Eingabe des letzten aktuellen Parameters ausgelöst, der ja angibt, welche Sonde geheizt (IH = 1 oder 2), d.h. als Meßsonde verwendet wird. Mit ihm werden aus fest programmierten Daten zunächst die zugeordneten Parameter N für die verschiedenen Schaltungen des Relay-Registers ausgewählt, danach der in Bild 6.3 dargestellte und die Meßreihenfolge beschreibende Programmabschnitt durchlaufen. Der innerhalb der Subroutine DV bestimmte Wert E einer Einzelmessung



Messung der Brückenversorgungsspannung (t_I = 1 sec).

Erfassung der Tiergrundtemperatur durch die Referenzsonde. $F(I) \equiv \tilde{U}(\tilde{t}_1)$

Erfassung der Tiergrundtemperatur durch die Messsonde. $G(I) \equiv U^+(t_1^*)$

Schalten der Heizung (z.B. IH = 1). Aufnahme der Clearancekurve (t_I = 0.5 sec), Überlesen des ersten Messwertes pro sec. $R(I) \equiv U^+(t_1^+)$

Umschalten auf t_I = 1 sec, weitere Aufnahme der Clearancekurve. $R(I) \equiv U^+(t_1^+)$

Erfassung der Tiergrundtemperatur durch die Referenzsonde. $F(I) \equiv \tilde{U}(\tilde{t}_1)$

Abb. 6.3: Flußdiagramm (vereinfachte Darstellung) der einem Meßzyklus zugrunde liegenden Schalt- und Meßreihenfolge (vgl. auch Abb. 6.2).

wird über den COMMON-Block (ein dem Hauptprogramm und allen Subroutinen zugängliches Speicherfeld) dem Hauptprogramm übergeben und dort dem gewünschten Symbol zugeordnet.

Mit den auf diese Art erfaßten Daten erfolgt nun die im weiteren beschriebene Berechnung der Durchblutung. Unmittelbar danach kann - sofern keine Verzögerung durch technisch-physiologische Vorbereitungen oder ein ungünstiger Temperaturverlauf auftreten - die Abkühlungskurve gestartet werden, wobei bis auf das Abschalten der Heizung (IH = 0) und unter Auslassen der Eingabe von aktuellen Parametern der gleiche Vorgang durchlaufen wird wie bei der Aufheizungskurve.

6.3 Auswertung des Referenzsignals und Differentiation (e,f)

Zur weiteren Auswertung stehen damit unter der angegebenen Bezeichnung die folgenden Meßdaten zur Verfügung, wobei t_A und $t_E = t_A + 60$ sec die Zeitpunkte des Starts bzw. Beendens der Aufnahme der Clearancekurve bedeuten:

$U^+(t_i^*)$ (i = 1, 2, 3): Meßwerte der Durchblutungsmeßsonde unmittelbar vor dem Start einer Clearancekurve ($t_i^* = t_A - 3 + i - 0.5$). Sie dienen für den Fall einer nachfolgenden Aufheizkurve zur Angabe der Gewebegrundtemperatur an dieser Meßstelle, bei einer nachfolgenden Abkühlungskurve als Maß für die momentane Übertemperatur (unter Berücksichtigung einer ggf. eingetretenen Grundtemperaturänderung). Diese Werte werden im Rahmen der Datenausgabe ausgedruckt bzw. auf Lochstreifen gespeichert.

$U^+(t_i^+)$ ($i = 1, 2, \ldots, 60$): Meßwerte der Durchblutungsmeßsonde während der Aufnahme einer Clearancekurve. Die Werte der zugehörigen Zeitachse sind nach den Ausführungen des vorigen Abschnitts:

$$t_i^+ = \begin{cases} t_A + i - 0.25 & \text{für } i = 1, 2, \ldots, 20 \\ t_A + i - 0.5 & \text{für } i = 21, 22, \ldots, 60 \end{cases}$$

$\tilde{U}(\tilde{t}_i)$ ($i = 1,2, \ldots, 10$): Meßwerte der Temperaturreferenzsonde. Die mit '~' gekennzeichneten Werte der zugehörigen Zeitachse betragen (vgl. Abb. 6.2):

$$\tilde{t}_i = \begin{cases} t_A - 8 + i - 0.5 & \text{für } i = 1, 2, \ldots, 5 \\ t_A + 55 + i - 0.5 & \text{für } i = 6, 7, \ldots, 10 \end{cases}$$

Zur Angabe der mittleren zeitlichen Änderung des Referenzsignals, d.h. zur Berechnung der durch diese "Referenzpunkte" zu legenden Gerade, werden die $(\tilde{t}_i/\tilde{U}(\tilde{t}_i))$-Wertepaare der Subroutine 'GLT' übergeben, welche die Darstellung dieser Punkteschar auf dem Oszilloskop und nach Berechnung der gesuchten Größen (Steigung 'm', Achsenabschnitt 'b') deren Ausdruck auf der Teletype veranlaßt. Zusammen mit der Aufzeichnung der beiden Sondensignale auf einem Schreiber kann nun (über entsprechende Einstellungen des Switch-Registers) nach den im vorigen Abschnitt vorweggenommenen Möglichkeiten (und unter Berücksichtigung der Ausführungen in Kap. 4.3.3) entschieden werden, ob der berechnete Wert 'm' zu verwenden oder die graphisch zu ermittelnde Tiergrundtemperaturänderung über die Teletype einzugeben ist, welche dann anstelle des berechneten Wertes unter 'm' abgespeichert wird. Damit können nun die Meßwerte der Originalclearancekurve $(t_i^+/U^+(t_i^+))$ mit den zu berechnenden Werten

$$U(t_i^+) = U^+(t_i^+) - m \cdot t_i^+ \tag{6.1}$$

verglichen, der jeweilige Kurvenverlauf überprüft und zugleich der Einfluß von 'm' dargestellt werden, wenn zunächst

die $(t_i^+/U^+(t_i^+))$-, dann die $(t_i^+/U(t_i^+))$-Wertepaare der Subroutine 'SCOPE' zur Abbildung übergeben werden. Für das Weitere werden die $U^+(t_i^+)$-Werte dann nur noch zur Datenausgabe benötigt, aus den $U(t_i^+)$-Werten wird die differenzierte Clearancekurve erstellt.

Ein einfaches Differenzieren kann näherungsweise durch Berechnen der Differenzenquotienten (bezeichnet als U^D) erfolgen. Orientiert man sich hierbei an der graphischen Signalaufzeichnung mit stark gedehnter Zeitachse (z.B. 1 sec $\hat{=}$ 2 cm), kann dies für die ersten etwa 20 sec der Clearancekurve durch Verwenden übernächster, für deren weiteren, sich langsam ändernden Verlauf mittels weiter entfernten Punkten geschehen: Mit k = i + j und l = i + j/2 wurde daher

$$(6.2) \qquad |U^D(t_l)| = \frac{U(t_k^+) - U(t_i^+)}{t_k^+ - t_i^+} \qquad \text{berechnet,}$$

wobei die zugehörenden Werte der Zeitachse gegeben sind durch

$$(6.3) \qquad t_l = (t_k^+ + t_i^+)/2 \qquad \text{und}$$

j = 2 für i = 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 18 sowie
j = 4 für i = 21,22,23,24, 29,30,31,32, ...,53,54,55,56
gilt.

Da sich die differenzierten Clearancekurven des durchbluteten und undurchbluteten Gewebes in den ersten Sekunden nur wenig unterscheiden, wurde das Verfahren erst ab dem Zeitpunkt t_5^+ gestartet. Das nur einmalige Heranziehen jedes $U(t_i^+)$-Wertes zu einer Steigungsberechnung ergibt zum Anderen, sofern einer der $U(t_i^+)$-Werte "fehlerhaft" ist (s. Kap. 6.4.2), nicht mehr als einen hiervon abhängigen $U^D(t_l)$-Wert und führt zudem zu einer Reduktion der weiter zu verarbeitenden Daten (diese werden zweckmäßigerweise noch auf L = 1, 2, ..., 28 umindiziert, da '1' keinen

fortlaufenden Index darstellt). - Im Hinblick auf das zur Durchblutungsberechnung notwendige Logarithmieren der $|U^D(t_1)|$-Werte sind diese noch auf ihre (nahezu immer vorliegende) Verschiedenheit von Null zu testen und ggf. durch Interpolation aus den benachbarten Werten zu ersetzen.

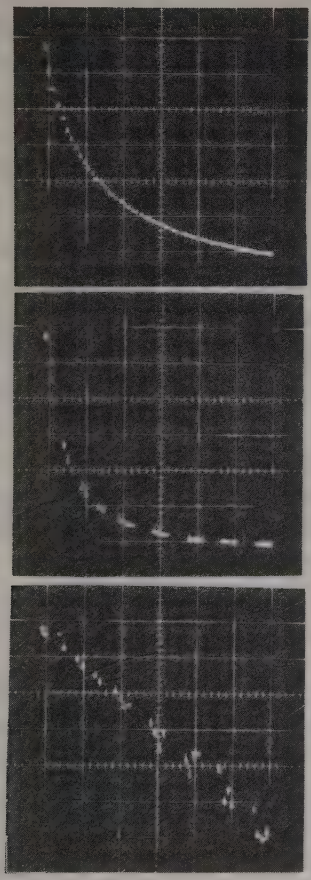


Abb. 6.4: Oszilloskopdarstellung einer Abkühlungskurve, ihrer differenzierten Form (Mitte) und der resultierenden Durchblutungsgeraden (unten); vgl. auch Abb. 4.10.

In Abbildung 6.4 sind (von oben nach unten) eine durch die Wertepaare $(t_i^+/U(t_i^+))$ gegebene Abkühlungskurve, ihre differenzierte Form $(t_1/|U^D(t_1)|)$, sowie die daraus zusammen mit einer mittleren Bezugskurve resultierende Durchblutungsgerade-Punkteschar $(t_1/y(t_1))$ dargestellt. Hinsichtlich der Abbildungsmaßstäbe dieser Kurven sei an die Ausführungen in Kap. 5.3 erinnert; nur die beiden unteren Kurven haben die gleiche Zeitachse (t_1).

6.4 Vorläufige Berechnung der Durchblutung, Subroutine 'GLT' (g)

Nehmen wir an, die in Gleichung 6.2 definierten Werte seien aus der Clearancekurve eines durchbluteten Gewebes (Index 'ϕ') berechnet: $(t_1/|U_\phi^D(t_1)|)$. Zusammen mit den bereits zu Programmbeginn eingelesenen Werten $|U_0^D(t_1)|$ der mittleren differenzierten Bezugskurve (Index '0') - sie wird im Rahmen des Auswertprogramms erstellt und wurde bisher kurz als "mittlere Bezugskurve" bezeichnet - stehen somit alle zur Durchblutungsberechnung notwendigen Daten zur Verfügung. Entsprechend den Gleichungen 4.1 und 4.2 sind nun nur noch die Werte

$$(6.4) \quad y(t_1) \equiv \ln|U_\phi^D(t_1)| - \ln|U_0^D(t_1)|$$

zu berechnen, womit wir die $(t_1/y(t_1))$-Wertepaare zur Berechnung der Durchblutungsgeraden erhalten. Hierzu werden diese Wertepaare der Subroutine 'GLT' übergeben.

Der gleichen Aufgabe, durch die eine Gerade darstellende Punkteschar eine ausgleichende Gerade zu legen, sind wir schon oben bei der Bestimmung der Kenndaten eines Thermistors (Kap. 4.2.3) sowie bei der Berechnung der mittleren zeitlichen Änderung des Referenzsignals begegnet; sie tritt außerdem später noch auf (Kap. 7.1.1), wenn versucht werden soll, eine differenzierte Clearancekurve undurchblu-

teten Gewebes als Potenzfunktion zu beschreiben. Das verwendete mathematische Verfahren soll daher allgemein formuliert werden; es stellt den wesentlichen Bestandteil der Subroutine 'GLT' dar.

6.4.1 Berechnung der ausgleichenden Geraden

Eine gemessene Größe y sei eine lineare Funktion der genau bekannten, nicht notwendigerweise in äquidistanten Schritten veränderlichen Größe x. Durch die gegebene Punkteschar (x_i / y_i) mit i = 1, 2, ..., n ist eine ausgleichende Gerade

(6.5) $$Y = m \cdot x + b$$

so zu legen, daß für die vertikalen Entfernungen der Punkte (x_i / y_i) von der Geraden die Abstandsquadratsumme

(6.6) $$a = \Sigma(y_i - Y_i)^2 = \Sigma\,(y_i - m \cdot x_i + b)^2$$

minimal wird, also $\partial a / \partial m = 0$ und $\partial a / \partial b = 0$ erfüllt sind.

Daraus findet man nach einiger Rechnung die gesuchten Bestwerte zu

(6.7) $$\boxed{m = s_{xy} / s_x^2}$$ und damit

(6.8) $$\boxed{b = \bar{y} - m \cdot \bar{x}\ ,}$$ wobei

(6.9a) $$\bar{x} = \frac{1}{n} \Sigma\, x_i$$ und (6.9b) $$\bar{y} = \frac{1}{n} \Sigma\, y_i$$ sowie

(6.10) $$s_x^2 = \frac{1}{n-1} \Sigma(x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n-1}\left[\Sigma x_i^2 - \frac{1}{n}(\Sigma\, x_i)^2\right]$$

(6.11) $$s_y^2 = \frac{1}{n-1} \Sigma(y_i - \bar{y})^2 = \frac{1}{n-1}\left[\Sigma y_i^2 - \frac{1}{n}(\Sigma\, y_i)^2\right]$$

(6.12) $$s_{xy} = \frac{1}{n-1} \Sigma(x_i y_i - n\bar{x} \cdot \bar{y}) = \frac{1}{n-1}\left[\Sigma x_i y_i - \frac{1}{n}(\Sigma x_i)(\Sigma y_i)\right] .$$

In Anlehnung an die Korrelationsaufgaben der mathematischen Statistik (z.B. KREYSZIG 1970) kann die "Güte" der

linearen Korrelation zwischen x und y durch Angabe des Korrelationskoeffizienten r_r

(6.13) $$\boxed{r_r = s_{xy} / (s_x \cdot s_y)}$$

gekennzeichnet werden, wobei stets $-1 \leq r_r \leq +1$ ist, bei $r_r = 0$ keine lineare Abhängigkeit vorliegt und $|r_r| = 1$ nur dann gilt, wenn alle Punkte (x_i/y_i) exakt auf einer Geraden liegen.

Nach Gleichung 6.8 wurde der Achsenabschnitt b aus m und den (x_i/y_i)-Wertepaaren berechnet zu $b = \frac{1}{n} \Sigma b_i$ mit

(6.14) $$b_i = y_i - m \cdot x_i \ .$$

Der mittlere quadratische Fehler der Einzelwerte b_i ist

(6.15) $$s_b = \pm \sqrt{\frac{\Sigma (b-b_i)^2}{n-1}}$$

womit man den Fehler des Mittelwertes b berechnen kann zu

(6.16) $$\boxed{\Delta b = \pm s_b / \sqrt{n} \ .}$$

Nach dem Gauß'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz beträgt der mittlere Fehler der Steigung m:

(6.17) $$\Delta m = \pm \sqrt{\Sigma \left(\frac{\partial m}{\partial y_i} \Delta y_i\right)^2}$$

Nun ist nach Gleichung 6.7 $$m = \frac{s_{xy}}{s_x^2} = \frac{1}{(n-1) \cdot s_x^2} \cdot (\Sigma x_i y_i - \bar{x} \Sigma y_i)$$

und damit wird $$\frac{\partial m}{\partial y_i} \Delta y_i = \frac{1}{(n-1) \cdot s_x^2} (x_i - \bar{x}) \cdot \Delta y_i \ .$$

Ersetzen wir hier wegen Gleichung 6.14 sämtliche Einzelfehler $\Delta y_i = \Delta b_i$ durch den mittleren Fehler der Einzelwerte b_i, also durch $s_b = \Delta b \cdot \sqrt{n}$, so finden wir nach einigen Umformungen als mittleren Fehler der Steigung m:

(6.18) $$\boxed{\Delta m = \pm \frac{\Delta b}{s_x} \cdot \sqrt{\frac{n}{n-1}}}\ .$$

Zum Erreichen einer optimalen Rechengenauigkeit - man denke z.B. an eine zeitlich nahezu konstante Grundtemperatur, deren entsprechenden y_i-Werte drei oder mehr führende, nicht signifikante Ziffern aufweisen - ist es zweckmäßig, vor Berechnung der Geraden das Koordinatensystem in den Schwerpunkt (x^*/y^*) der Punkteschar (x_i/y_i) zu legen. Dazu wird mit $x^* = \frac{1}{n} \Sigma x_i$ und $y^* = \frac{1}{n} \Sigma y_i$ die Transformation

(6.19) $$\tilde{x}_i = x_i - x^*$$

(6.20) $$\tilde{y}_i = y_i - y^*$$

vorgenommen und bis auf Gleichung 6.8, welche nun durch

(6.21) $$b = y^* - m \cdot x^*$$

zu ersetzen ist, der oben bis zur Gleichung 6.13 beschriebene Rechengang mit diesen Größen durchgeführt. Für die weiteren Berechnungen werden dann wieder die Originalwertepaare (x_i/y_i) verwendet, und in Gleichung 6.18 kann man sich $s_x = s_{\tilde{x}}$ zu Nutze machen.

6.4.2 Ermittlung und Elimination "falscher" Meßpunkte

Bei dem bisher beschriebenen Rechenverfahren kann bereits ein einzelner Meßpunkt, welcher von dem (durch alle anderen "richtigen" Punkte bestimmten) Geradenverlauf stark abweicht, das Ergebnis der Berechnung erheblich verfälschen. Dieses Ergebnis ist in solchen Fällen zu verwerfen, erkennbar an dem Korrelationskoeffizienten, den relativen Fehlern von Steigung und Abschnitt und nicht zuletzt aus der Darstellung der Punkteschar und der berechneten Geraden auf dem Oszilloskop. Andererseits ist aber die eine

Gerade darstellende Punkteschar dann noch verwendbar, wenn man die Ursache des Auftretens der wenigen "falschen" Punkte kennt und diese Punkte bei der Berechnung nicht berücksichtigt. Als Ursachen kommen z.B. gelegentlich ein Fehler auf dem Wege der Datenübertragung oder eine sehr kurzzeitig auftretende Änderung der Tiergrundtemperatur (z.B. bei starker lokaler Änderung des Energiestoffwechsels) in Frage, welche aber bereits bei der Darstellung der Clearancekurve bzw. der differenzierten Kurve auf dem Oszilloskop erkannt wird.

Es ist also, will man im Einzelfall frei von subjektiver Entscheidung sein, ein quantitatives Maß zu suchen, das einen Meßpunkt als "falsch" zu klassifizieren erlaubt. Hierzu berechnen wir zunächst die vertikalen Entfernungen der Meßpunkte (x_i/y_i) von der durch Gleichung 6.5 gegebenen Geraden:

$$D_i = Y_i - y_i \quad . \tag{6.22}$$

Ihr Mittelwert ist $D = \frac{1}{n} \Sigma D_i$, der mittlere Fehler der Einzelwerte D_i beträgt

$$s_D = \pm \sqrt{\frac{\Sigma(D-D_i)^2}{n-1}} \tag{6.23}$$

Nun hat die in der mathematischen Statistik auch als Standardabweichung oder Varianz bezeichnete Größe s_D die Eigenschaft (vgl. z.B. KREYSZIG 1970), daß 99 % aller, eine Normalverteilung darstellenden D_i-Werte im Bereich $-2.58 \cdot s_D < D_i \leq 2.58 \cdot s_D$ liegen. Wir betrachten daher die obige Berechnung der Geraden (Gl. 6.7, 6.8, 6.5) als vorläufig, ermitteln danach alle D_i mit

$$|D_i| > 2.58 \cdot |s_D| \quad , \tag{6.24}$$

verwenden dann die zugeordneten Punkte der (x_i / y_i)-Schar bei einer erneuten Berechnung der Geraden nicht mehr und wiederholen das Verfahren solange, bis kein

die Bedingung 6.24 erfüllendes D_i mehr auftritt.

Die (x_i / y_i)-Punkteschar sowie die berechneten Geraden des ersten und letzten Rechendurchgangs werden, gesteuert durch die Subroutine 'SCOPE', auf dem Oszilloskop dargestellt und die jeweils zugehörigen Daten der Geraden zusammen mit der Anzahl der Rechendurchgänge sowie den Indizes der nicht zur Berechnung herangezogenen Punkte auf der Teletype ausgedruckt (vgl. das Flußdiagramm der Subroutine 'GLT', Abb. 6.6). Zwei Beispiele zu Durchblutungsberechnungen sind in Abb. 6.5 gezeigt, wobei für jedes Beispiel die (x_i / y_i)-Punkteschar dargestellt ist, die berechnete Gerade des ersten Rechendurchgangs (gestrichelt) angedeutet ist, sowie die berechnete Gerade des letzten Rechendurchgangs (die nicht verwendeten Punkte sind durch Pfeile markiert) eingezeichnet ist.

Die dem ersten bzw. letzten Rechendurchgang zugehörenden numerischen Werte betragen:

	1. Rechendurchgang	3. Rechendurchgang
obere Abbildung:	$m = -0.0050 \pm 5\%$	$m = -0.00543 \pm 3\%$
	$b = 0.021 \pm 18\%$	$b = 0.03 \pm 9\%$
	$r_r = -0.972$	$r_r = -0.988$
	$s_D = 0.02$	$s_D = 0.013$
untere Abbildung:	$m = -0.0195 \pm 42\%$	$m = -0.0263 \pm 6\%$
	$b = -0.052 \pm 250\%$	$b = 0.052 \pm 47\%$
	$r_r = -0.417$	$r_r = -0.961$
	$s_D = 0.692$	$s_D = 0.123$

(Es ist Zufall , daß in beiden Beispielen drei Rechendurchgänge vorliegen; zur Angabe von ϕ^*/λ, normiert auf (ml Blut)$\cdot$ (ml Gew.)$^{-1}$ $\cdot$ min^{-1}, ist jeweils der Betrag der Steigung mit 60 zu multiplizieren).

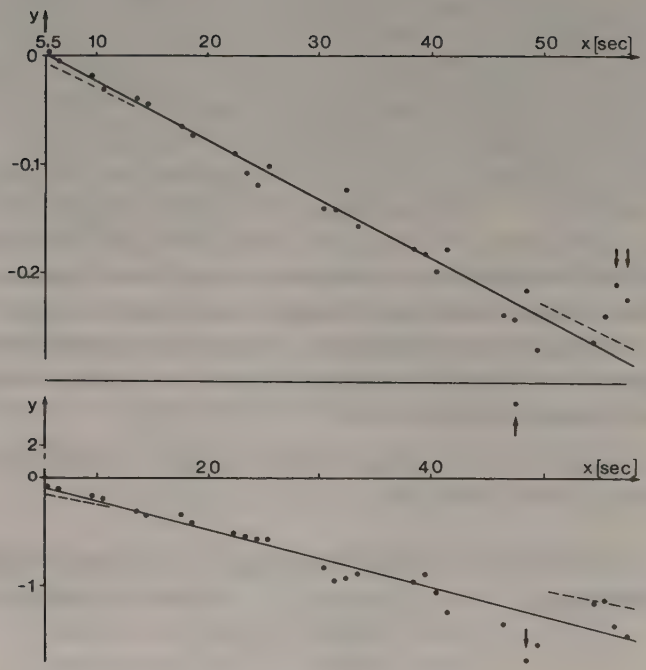


Abb. 6.5: Der Einfluß 'falscher' Meßpunkte auf das Ergebnis der Steigungsberechnung, gezeigt an zwei Durchblutungsgerade-Beispielen (Erläuterungen s. Text).

6.4.3 Subroutine 'GLT'

Zur Durchführung der in Kap. 6.4.1 und 6.4.2 beschriebenen Berechnungsverfahren wurde die Subroutine 'GLT' erstellt. Der Aufruf lautet

CALL GLT (LA, LE, DB).

Hierbei bedeuten i = LA bzw. LE den Index des ersten bzw. letzten Punktes der (x_i / y_i)-Schar, durch welche die ausgleichende Gerade zu legen ist. Der Parameter DB dient der Normierung des Ergebnisses der Geradensteigung; für "Durchblutungsgeraden" wird mit DB = 60 die Normierung auf (ml Blut) · (ml Gewebe)$^{-1}$ · min^{-1} erreicht, ansonsten ist DB = 1. Diese Subroutine ist in vereinfachter Form im Flußdiagramm in Abbildung 6.3 wiedergegeben; die in Klammern gesetzten Ziffern bezeichnen die entsprechenden Gleichungen. Nach dem ersten Rechendurchgang (ebenso nach dem letzten) werden die (x_i / y_i)-Schar sowie die daraus berechnete Bestgerade mittels der Subroutine 'SCOPE' (dort dann als (X_i / Y_i)- und (X_i / Z_i)-Schar bezeichnet) graphisch dargestellt.

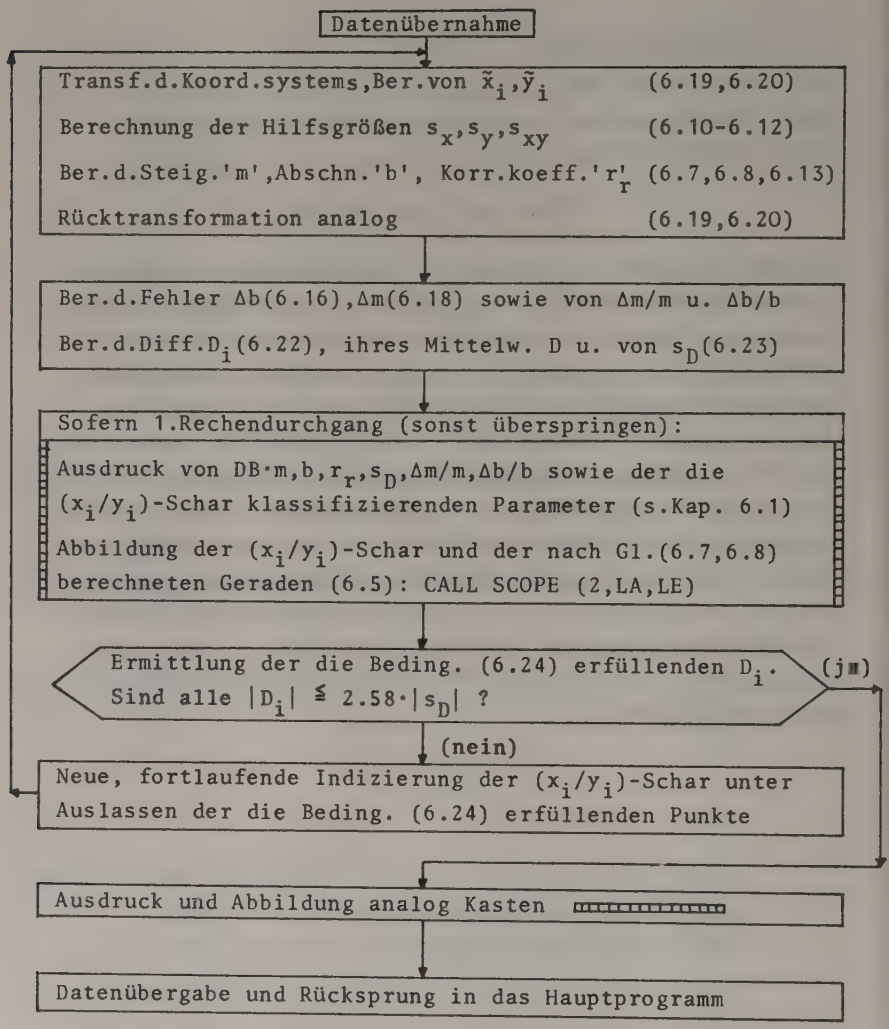


Abb. 6.6: Flußdiagramm der Subroutine 'GLT'

6.5 Ergebnisausgabe und Datenkonservierung (h)

Die Subroutine 'GLT' wurde vom Hauptprogramm aus einmal zur Berechnung der mittleren zeitlichen Änderung des Referenzsignals, zum anderen zur Bestimmung der Durchblutungsgeraden aufgerufen (vgl. Abb. 6.1). Mit dem innerhalb dieser Subroutine erfolgten Datenausdruck (s.a. Tab. 6.1, Zeile 1 - 4) stehen somit die nach Ablauf eines Meß-Rechenzyklus benötigten Ergebnisse bereits zur Verfügung. Berechnung und Ausdruck der Tiergrund- bzw. Übertemperatur sind innerhalb des Meßprogramms nicht erforderlich; deren Werte können im Bedarfsfall leicht aus der Einstellung der Brükkenabgleichpotentiometer (s. Kap. 6.1) bzw. aus der graphischen Registrierung der Signale gemäß den Überlegungen in Kap. 4.2 abgeschätzt werden. Nur die nach Gleichung 4.6 definierte Größe R_v wird hier berechnet, aus der dann zusammen mit den übrigen zur Temperaturangabe notwendigen Daten die Berechnungen innerhalb des Auswertprogramms erfolgen können.

Abschließend werden nun die Originalmeßwerte (U^+, $\tilde{U}$, s. Kap. 6.3) zusammen mit den diesen Meß-Rechenzyklus klassifizierenden Parametern auf Lochstreifen ausgegeben, womit im Rahmen des Auswertprogramms dann von den hier durchgeführten Berechnungen unabhängige Nachrechnungen möglich sind. Nachfolgend ist über den i. allg. nur zur Fehlersuche benötigten und aus Zeitgründen hier unerwünschten Ausdruck dieser Daten auf der Teletype zu entscheiden. Ein Beispiel für die innerhalb eines Meß-Rechenzyklus insgesamt ausgedruckten Ergebnisse bzw. Meßdaten ist in Tabelle 6.1 wiedergegeben. Hierbei beinhalten die Zeilen (1) - (2) die Ergebnisse der Referenzsignalberechnung, Zeile (3) - (4) die der Durchblutungsbestimmung ($s_D \hat{=}$ SD; diese Zeilen werden stets, alle übrigen nur bei Bedarf ausgedruckt). In Zeile (5) - (6) bedeuten:

ID : Kennzeichnung des Kurventyps ('3' $\hat{=}$ Abkühlungskurve, Brücke 1)

RV1, RV2 : Die nach Gleichung 4.6 definierten R_v-Werte (Brücke 1,2)

G1...G3 : $U^+(t_i^*)$ - Meßwerte (s. Kap. 6.3)

UB : Brückenversorgungsspannung (mV)

HZ : Heizstromstärke (mA)

Die $\tilde{U}$-Meßwerte (in mV) sind in Zeile (7), die $U^+(t_i^+)$-Meßwerte (in mV) in den restlichen Zeilen enthalten. - Mit dieser Datenausgabe werden die weiterhin nicht mehr benötigten Daten automatisch gelöscht. Mittels einer entsprechenden Einstellung des Switch-Registers wird dann der Rücksprung zum Beginn des Meß-Rechenzyklus ausgelöst bzw. zu dem Operationsabschnitt (d) für den Fall, daß eine Abkühlungskurve gestartet werden soll.

Tab. 6.1: Beispiel eines Ergebnis- und Meßdatenausdrucks während eines Meß-Rechenzyklus.

	NR.D. MESSG. (KNR)	RECHEN- DURCHG./ FEHLPKT.	STEIGUNG	FEHLER (%)	ABSCHNITT	FEHLER (%)	KORR.- KOEFF	SD
1	230	1./	.0109	.7	29.97	.01	.999	.008
2	230	1./	.0109	.7	29.97	.01	.999	.008
3	230	1./	-.3	4.6	.021	17.9	-.972	.0195
4	230	3./2	-.325	3.2	.03	8.6	-.988	.0132
5	KNR= 230 RV1=1473.7 G1= 163.86 G3= 163.92 TIERNR.: 7							
6	ID= 3 RV2=1476.6 G2= 163.88 UB= 300.04 HZ : 8							
7	29.98	29.98	30.	30.02	30.02	30.7	30.7	30.72	30.72	30.
8	98.84	78.6	70.96	66.5	63.46	61.2	59.42	57.96	56.76	55.
9	54.82	54.04	53.36	52.74	52.16	51.66	51.2	50.78	50.38	50.
10	49.76	49.44	49.14	48.87	48.6	48.37	48.14	47.91	47.71	47.
11	47.34	47.15	46.99	46.82	46.67	46.53	46.39	46.27	46.13	46.
12	45.89	45.79	45.68	45.58	45.48	45.39	45.3	45.2	45.13	45.
13	44.96	44.89	44.81	44.75	44.69	44.62	44.54	44.48	44.42	44.

6.6 Zusammenstellung der externen Steuerungen des Programmablaufs

Das in Abbildung 6.7 (vgl. auch Abb. 6.1) gezeigte Flußdiagramm ist unter dem Gesichtspunkt der vom Operator durchzuführenden Eingaben bzw. Einstellungen des Einstellparameters J am Switch-Register zusammengestellt und beinhaltet zusätzlich nur die für das Verständnis des Programmablaufs notwendigen, thematisch formulierten Abschnitte. Mit Ausnahme der häufig wiederkehrenden Aufgabe, die Darstellung einer Kurve auf dem Oszilloskop durch Einstellen von J = 7 zu löschen (vgl. Abb. 5.3), sind alle weiteren Einstellungen im Flußdiagramm explizit angeführt. Orientiert am fortschreitenden Programmablauf erfolgte die Auswahl der numerischen Werte der fest im Programm enthaltenen Vergleichsparameter (Oktalzahlen) J_o derart, daß ein Davonlaufen des Programmablaufs unmöglich wird. Zeitlich verzögerte Einstellungen bzw. Eingaben erlauben ein entsprechend langes Anhalten des weiteren Ablaufs an diesen Stellen; ein (hier nicht gezeigter) zu jeder Zeit und an jeder Programmstelle auslösbarer Programmstop mit ggf. anschließender Programmweiterführung oder anschliessendem Programmneubeginn ist außerdem möglich.

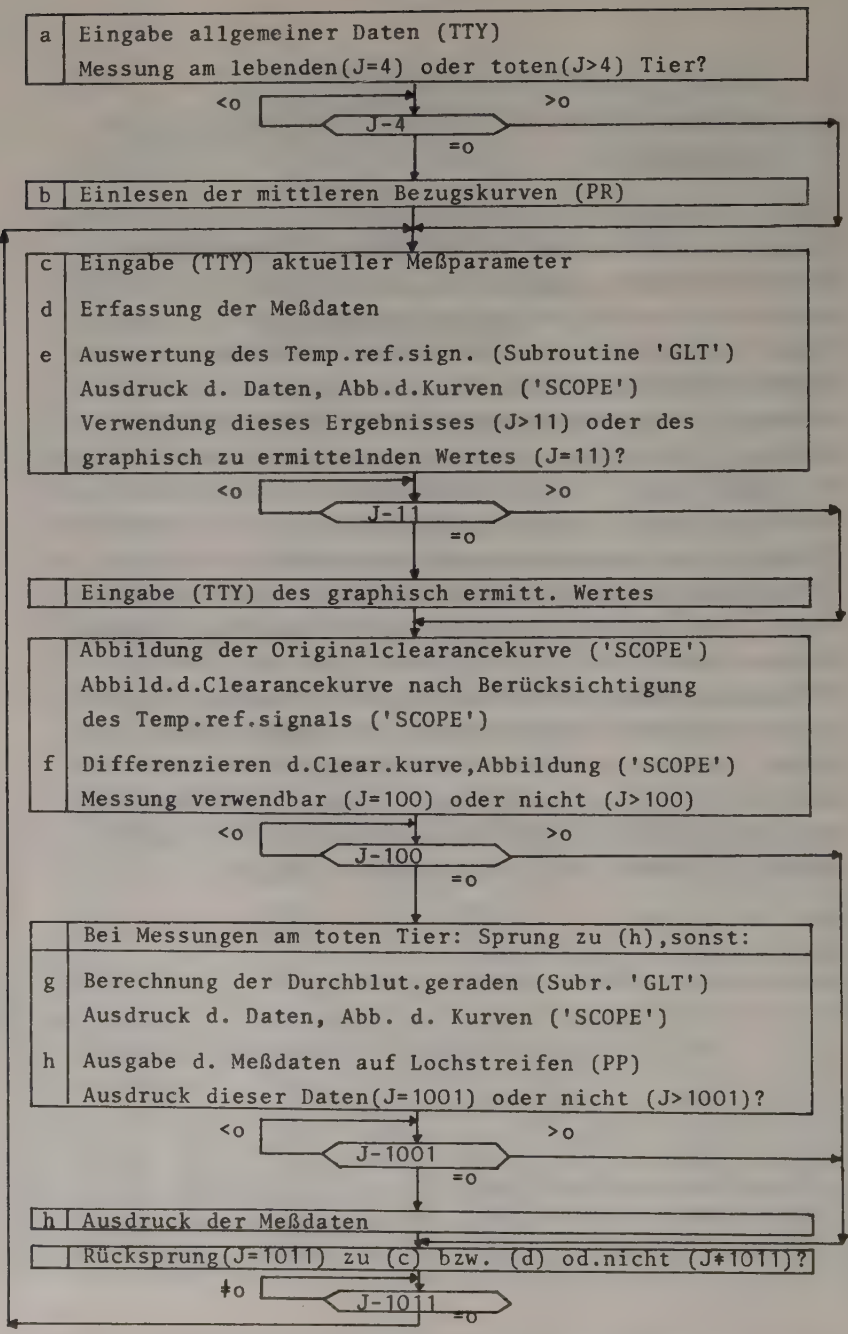


Abb. 6.7: Vereinfacht dargestelltes Flußdiagramm des Meßprogrammablaufs (a...h:s. auch Abb. 6.1).

7. Auswertung der Clearancekurven und endgültige Berechnung der Durchblutung (Off-line-Betrieb)

Im Rahmen des oben beschriebenen On-line-Verfahrens war die Angabe eines (vorläufigen) Durchblutungswertes, jeweils unmittelbar nach Ablauf einer Messung, nur dadurch möglich, daß zu diesen Berechnungen eine tierfremde mittlere (differenzierte) Bezugskurve herangezogen wurde, welche aus vorhergehenden, mit derselben Sonde durchgeführten Messungen an einem anderen Tier oder in Gelatine resultierte. Nach Abschluß des experimentellen Versuchsteils, also nach Erfassung der tiereigenen Clearancekurven in totem Gewebe und nach Überprüfung der Sondenlage (vgl. die Übersicht über den Verfahrensablauf pro Versuchstier, Kap. 4.4.2) sind nun unter Verwendung dieser Messungen die endgültigen Durchblutungswerte zu berechnen. Damit stellt sich sowohl die Frage nach dem Einfluß der Einzelmessungen in totem Gewebe auf die Höhe der Durchblutungswerte (und den dadurch ggf. bedingten Fehlern) innerhalb desselben Experiments (Versuchstieres) als auch die Frage, auf welche Art aus den Einzelmessungen pro Versuchstier bzw. pro Gelatineversuch jeweils eine geeignete mittlere (differenzierte) Bezugskurve erstellt werden kann. Zum anderen soll allgemein ermittelt werden, ob und ggf. inwieweit sich, bezogen auf dieselbe Meßsonde, die Messungen in totem Gewebe von Tier zu Tier bzw. von den Messungen in Gelatine unterscheiden; daraus resultiert letztlich das Ausmaß möglicher Verschiebungen des Nullpunkts der Durchblutungsskala, deren Kenntnis dann bei Versuchen an weiteren Tieren im Rahmen der Ermittlung der vorläufigen Durchblutungswerte von Bedeutung ist (vgl. auch APFEL 1977). - Zur Durchführung dieser Untersuchungen wurde die Programmgruppe "Auswertprogramm" erstellt; sie ist ähnlich wie die Programmgruppe "Meßprogramm" aufgebaut und wird in Kap. 7.3 kurz beschrieben.

7.1 Auswertung der Messungen in undurchblutetem Gewebe (bzw. in Gelatine)

Zur Diskussion obiger Fragestellungen gehen wir von den (die weitere Schreibweise vereinfachenden) Annahmen aus, sämtliche Meßspannungen seien in Temperaturen umgerechnet und die den Clearancekurven eventuell überlagerten Gewebetemperaturänderungen seien bereits eliminiert; außerdem verwenden wir anstelle der in Gleichung 6.2 gewählten Bezeichnungsweise im Folgenden für eine differenzierte Clearancekurve die Schreibweise $\frac{\partial u(t)}{\partial t} \equiv \dot{u}(t)$. Ausgehend von einer einzelnen Clearancekurve durchbluteten Gewebes, $u_\phi(t)$, wäre nun zur Berechnung der Durchblutung die Verwendung einer einzigen Clearancekurve toten Gewebes, $u_o(t)$, möglich. Aus Gründen der Genauigkeit werden jedoch stets $k = 1, 2, \ldots, p$ Kurven $u_{o,k}(t)$ erfaßt, welche alle etwa die gleiche "Information" enthalten. Nach erfolgter Differentiation können dann aus den $\dot{u}_{o,k}(t)$-Kurven zusammen mit dieser $\dot{u}_\phi(t)$-Kurve die in der Regel geringfügig verschiedenen Durchblutungswerte ϕ_k (vgl. Gl. 4.1) und daraus dann der Mittelwert $\bar{\phi}$ berechnet werden[+)]. Bei sehr vielen Messungen in durchblutetem Gewebe ist die Umständlichkeit des Verfahrens offensichtlich und zunächst der Versuch der Erstellung einer geeigneten mittleren differenzierten Bezugskurve, $\dot{u}_{o,g}(t)$, naheliegend, aus welcher dann zusammen mit der $\dot{u}_\phi(t)$-Kurve der Durchblutungswert $\bar{\phi}$ erhalten werden kann.

[+)] Die weiteren Ausführungen gelten exakt für Aufheizungskurven; sie gelten auch für Abkühlungskurven, wenn anstelle von $\dot{u}_{o,k}(t)$ bzw. $\dot{u}_{o,g}(t)$ stets der Betrag dieser Größen verwendet wird. - Da bei den Untersuchungen in Kap. 7 hauptsächlich die Größe ϕ^*/λ zur Diskussion steht, wird im weiteren von Gl. 1.4 Gebrauch gemacht ($\phi \equiv \phi^*/\lambda$); die numerischen Werte von ϕ und ϕ^* unterscheiden sich nur geringfügig (s. Kap. 4.4.1).

7.1.1 Beschreibung der differenzierten Clearancekurven undurchbluteten Gewebes durch eine Potenzfunktion

Das weitere (für Messungen in undurchblutetem Gewebe wie auch für Messungen in Gelatine geltende) Berechnungsverfahren wird erleichtert, versucht man, analog den theoretischen Aussagen in Kap. 3.2, eine $\dot{u}_{o,k}(t)$-Kurve durch eine Potenzfunktion zu beschreiben. Denn für große Zeiten sollte der zeitliche Verlauf von $\dot{u}_{o,k}(t)$ proportional zu $t^{-3/2}$ erfolgen, wobei wir uns hier weniger für eine Bestätigung der theoretisch berechneten Aussage als für die praktische Verwendung dieser Möglichkeit interessieren, d.h. hier nur den Zeitbereich bis zu 60 sec betrachten, wenn auch bis dahin der Steady-state der $\dot{u}_{o,k}(t)$-Kurven noch nicht erreicht ist. Wir machen daher für unsere in digitalisierter Form vorliegenden Kurven ($i = 1, 2, \ldots, n$; vgl. Kap. 6.3) den Ansatz

$$\dot{u}_{o,k}(t_i) = \alpha_k \cdot t_i^{\nu_k} \tag{7.1}$$

und können nach Logarithmieren dieser Gleichung, also aus

$$\ln \dot{u}_{o,k}(t_i) = \ln \alpha_k + \nu_k \cdot \ln t_i \ , \tag{7.2}$$

die für diese Kurve charakteristischen Parameter α_k und ν_k in bekannter Weise bestimmen (s. Kap. 6.4.1; das "Aufsuchen und Auslassen falscher Punkte" kommt hier nicht zur Anwendung), da die $\ln \dot{u}_{o,k}(t_i)$-Werte in Abhängigkeit von $\ln t_i$ eine Gerade mit der Steigung ν_k darstellen. Für ein typisches Beispiel ergaben sich die Werte

$$\nu_k = -1.342 \pm 0.5\%, \quad \ln \alpha_k = 2.958 \pm 0.03\%, \quad r_r = -0.9999,$$

wobei die angegebenen Fehler für alle aus demselben Meßmedium stammenden $\dot{u}_{o,k}(t_i)$-Kurven etwa gleich sind.

Die Beschreibung einer $\dot{u}_{o,k}(t_i)$-Kurve durch Gleichung 7.1 bietet zwei wesentliche Vorteile: zum einen ist jede Kurve durch Angabe ihrer Parameter quantifiziert und dadurch mit

anderen Kurven vergleichbar. Zum anderen muß nicht für jeden Zeitpunkt t_i der zugehörende Funktionswert $\dot{u}_{o,k}(t_i)$ gespeichert werden, sondern kann an der Programmstelle der Durchblutungsberechnung aus den Parametern berechnet werden; letzteres gilt in gleicher Weise auch für die mittlere differenzierte Bezugskurve.

7.1.2 Erstellung einer mittleren differenzierten Bezugskurve

Der wahrscheinlichste Wert der aus den k = 1, 2, ..., p $\dot{u}_{o,k}(t_i)$-Kurven resultierenden Größen ν_k und $\ln \alpha_k$ ist jeweils ihr arithmetischer Mittelwert:

$$(7.3) \qquad \bar{\nu} = \frac{1}{p} \cdot \sum_k \nu_k \qquad \text{mit einem Fehler von}$$

$$(7.4) \qquad \Delta\bar{\nu} = \left[\frac{\Sigma(\nu_k - \bar{\nu})^2}{p \cdot (p-1)}\right]^{1/2} \qquad \text{und}$$

$$(7.5) \qquad \frac{1}{p} \cdot \sum_k \ln \alpha_k = \ln \sqrt[p]{\alpha_1 \cdot \alpha_2 \cdots \alpha_p} \equiv \ln \alpha_g \ .$$

Mit $\bar{\nu}$ und α_g läßt sich nun in Analogie zu den Gleichungen 7.1 und 7.2 eine mittlere (Index 'g') differenzierte Bezugskurve definieren zu

$$(7.6) \qquad \dot{u}_{o,g}(t_i) = \alpha_g \cdot t_i^{\bar{\nu}} = \left[\prod_k \dot{u}_{o,k}(t_i)\right]^{1/p}$$

bzw. in logarithmierter Form

$$(7.7) \qquad \ln \dot{u}_{o,g}(t_i) = \ln \alpha_g + \bar{\nu} \cdot \ln t_i = \frac{1}{p} \cdot \sum_k \ln \dot{u}_{o,k}(t_i).$$

Alternativ und unter Verzicht auf die Beschreibung der mittleren differenzierten Bezugskurve durch zwei Parameter wäre anstelle des geometrischen Mittelwertes nach

Gleichung 7.6 auch die Verwendung des arithmetischen Mittelwertes (Index 'a'),

$$\dot{u}_{o,a}(t_i) = \frac{1}{p} \sum_k \dot{u}_{o,k}(t_i)$$

denkbar, doch führen die Überlegungen des nächsten Abschnitts zwangsläufig zur Benutzung der Gleichungen 7.7 bzw. 7.6. Typische Werte für $\bar{\nu}$, $\Delta\bar{\nu}$ und $\ln \alpha_g$ sind zusammen mit der Anzahl p der pro Meßmedium zugrunde liegenden Clearancekurven in Spalte I der Tabelle 7.1 angegeben, resultierend aus den mit derselben Sonde in verschiedenen Medien (A) ... (D) durchgeführten Messungen.

7.2 Berechnung der endgültigen Durchblutungswerte

7.2.1 Herleitung der Grundgleichung

Ausgehend von Gleichung 4.1 legen wir unserer Betrachtung nun eine einzelne Clearancekurve durchbluteten Gewebes sowie zunächst eine der k = 1, 2, ..., p Clearancekurven (desselben) undurchbluteten Gewebes zugrunde. Wir können also ϕ_k aus Gleichung 7.8 bestimmen (i = 1, 2, ..., n):

$$(7.8) \qquad \ln \dot{u}_{\phi}(t_i) - \ln \dot{u}_{o,k}(t_i) = - \phi_k \cdot t_i \quad .$$

Die Berechnung erfolgt entsprechend dem Ausgleichsverfahren von Kap. 6.4.1 mit den Wertepaaren $(x_i/y_i) \mathrel{\hat{=}} (t_i/y_{k,i})$, wobei wir $y_{k,i}$ definiert haben zu

$$(7.9) \qquad y_{k,i} = \ln \dot{u}_{\phi}(t_i) - \ln \dot{u}_{o,k}(t_i) \quad .$$

Setzen wir mit $\bar{t} = \frac{1}{n} \cdot \sum_i t_i$ zur Abkürzung noch

$$(7.10) \qquad \theta_i = t_i - \bar{t} \qquad \text{und}$$

$$(7.11) \qquad c_1 = \left[\sum \theta_i^2\right]^{-1} \cdot 60,$$

wobei der Faktor 60 der Normierung der Durchblutung auf (ml Blut)·(ml Gewebe)$^{-1}$·min^{-1} dient, so erhalten wir entsprechend der Gl. 6.7:

$$(7.12)\quad \phi_k = \frac{(n-1)^{-1}\cdot\left[\sum_i t_i\cdot y_{k,i} - \bar{t}\cdot\sum_i y_{k,i}\right]\cdot 60}{(n-1)^{-1}\cdot\sum_i (t_i-\bar{t})^2} = c_1\cdot\sum_i \theta_i\cdot y_{k,i}$$

oder

$$(7.13)\quad \phi_k = c_1\cdot\sum_i \theta_i\cdot\left[\ln \dot{u}_\phi(t_i) - \ln \dot{u}_{o,k}(t_i)\right] =$$

$$= c_1\cdot\sum_i \theta_i\cdot\left[\ln \dot{u}_\phi(t_i)\right] - c_1\cdot c_2\cdot\nu_k \ ,$$

wobei wir Gl. 7.2 benutzt haben und c_2 durch Gl.7.18 definiert ist.

Unter Verwendung aller k = 1, 2, ..., p (differenzierten) Kurven toten Gewebes können wir dann aus diesen ϕ_k-Werten deren Mittelwert berechnen zu

$$(7.14)\quad \bar{\phi} = \frac{1}{p}\cdot\sum_k \phi_k =$$

$$= c_1\sum_i \theta_i\cdot\left[\ln \dot{u}_\phi(t_i) - \frac{1}{p}\cdot\sum_k \ln \dot{u}_{o,k}(t_i)\right].$$

Dies ergibt bei Verwenden von Gl. 7.7 und von

$$(7.15)\quad y_{g,i} \equiv \ln \dot{u}_\phi(t_i) - \ln \dot{u}_{o,g}(t_i) \qquad \text{dann}$$

$$(7.16)\quad \bar{\phi} = c_1\cdot\sum_i \theta_i\cdot\left[\ln \dot{u}_\phi(t_i) - \ln \dot{u}_{o,g}(t_i)\right] = c_1\cdot\sum_i \theta_i\cdot y_{g,i}$$

oder

$$(7.17)\quad \bar{\phi} = c_1\cdot\sum_i \theta_i\cdot\ln \dot{u}_\phi(t_i) - c_1\cdot c_2\cdot\bar{\nu} \ ,$$

wobei wir zur Abkürzung

$$(7.18)\quad c_2 = \sum_i \theta_i\cdot\ln t_i \qquad \text{gesetzt haben.}$$

Für die praktische Berechnung von $\bar{\phi}$ werden entsprechend den Gleichungen 7.15 und 7.16 die $(t_i/y_{g,i})$-Wertepaare verwendet (d.h. der Subroutine 'GLT' übergeben), während wir für die spätere Fehlerdiskussion auch von Gleichung 7.17 ausgehen.

7.2.2 Nullpunkt der Durchblutungsskala und dessen potentielle Verschiebung bei Verwenden tierfremder Bezugskurven

Diese Überlegungen gelten in entsprechender Weise für jede Messung in durchblutetem Gewebe sowie für jedes undurchblutete Meßmedium bzw. dessen mittlere differenzierte Bezugskurve. Der quantitative Einfluß auf das Durchblutungsergebnis bei Verwendung der tiereigenen bzw. verschiedener tierfremder Bezugskurven soll für typische Beispiele anhand der Tabelle 7.1 verdeutlicht werden. In ihr sind die Ergebnisse der Berechnungen zusammengestellt, welche aus den (mit derselben Sonde durchgeführten) Messungen in vier verschiedenen Medien (Gelatine und drei Tiere) resultieren. Die Spalten III bis IX enthalten die aus sieben verschiedenen Clearancekurven durchbluteten Gewebes ermittelten Durchblutungswerte, welche hier - ohne Bezug auf ihre physiologischen Ursachen - der Höhe der numerischen Werte nach geordnet sind. Diese Clearancekurven entstammen der Versuchsreihe (D); die $\bar{\phi}$-Werte der Zeile (D) sind also als "endgültige", die der Zeilen (A) bis (C) als "vorläufige" Durchblutungswerte zu interpretieren. In Spalte I sind die Daten der mittleren (differenzierten) Bezugskurven zusammengestellt (vgl. Kap. 7.1.2); die Fehlergröße $\Delta\bar{\phi}$ wird nachfolgend sowie in Kap. 7.2.3 zusammen mit der Fehlergröße $\delta_A\bar{\phi}$ diskutiert.

Tabelle 7.1 (Erläuterungen s. Kap. 7.1.2 und 7.2.2)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Medium:	Daten der mittleren differenzierten Bezugskurve:	$\Delta\bar{\phi}$	$\bar{\phi} \pm \delta_A\bar{\phi}$						
(A) Gelatine	$\bar{\nu}$ = - 1.358 $\Delta\bar{\nu}$ = ± 0.007 $\ln\alpha_g$ = 3.03 p = 8	±0.017	0.25 ±0.01	0.383 ±0.011	0.536 ±0.032	0.802 ±0.031	0.953 ±0.103	1.41 ±0.13	1.51 ±0.06
(B) Tier	$\bar{\nu}$ = - 1.403 $\Delta\bar{\nu}$ = ± 0.0036 $\ln\alpha_g$ = 3.15 p = 10	±0.009	0.148 ±0.013	0.28 ±0.01	0.432 ±0.031	0.699 ±0.029	0.849 ±0.098	1.31 ±0.13	1.40 ±0.06
(C) Tier	$\bar{\nu}$ = - 1.333 $\Delta\bar{\nu}$ = ± 0.002 $\ln\alpha_g$ = 3.04 p = 6	±0.005	0.310 ±0.011	0.452 ±0.015	0.596 ±0.034	0.862 ±0.033	1.01 ±0.105	1.47 ±0.13	1.57 ±0.06
(D) Tier	$\bar{\nu}$ = - 1.412 $\Delta\bar{\nu}$ = ± 0.008 $\ln\alpha_g$ = 3.24 p = 12	±0.019	0.134 ±0.014	0.260 ±0.011	0.412 ±0.030	0.678 ±0.029	0.829 ±0.097	1.29 ±0.13	1.38 ±0.06

Betrachten wir nun ein bestimmtes Bezugsmedium, so legt in Gleichung 7.17 der bezüglich allen $\dot{u}_\phi(t_i)$-Kurven gleiche Term '$c_1 \cdot c_2 \cdot \bar{\nu}$' den Nullpunkt der Durchblutungsskala für dieses Medium fest. Sein Fehler (oder anders formuliert: der allein durch die $\dot{u}_{o,k}(t_i)$-Kurven bedingte Fehler eines Durchblutungsergebnisses $\bar{\phi}$) ergibt sich aus Gl. 7.17 zu

$$\Delta\bar{\phi} = \pm c_1 \cdot c_2 \cdot \Delta\bar{\nu} \tag{7.19}$$

bzw. bei Verwenden der Gleichungen 7.4 und 7.13 zu

$$\Delta\bar{\phi} = \pm c_1 \cdot c_2 \cdot \sqrt{\frac{\Sigma_k (\bar{\nu}-\nu_k)^2}{p\cdot(p-1)}} = \pm \sqrt{\frac{\Sigma_k (\bar{\phi}-\phi_k)^2}{p\cdot(p-1)}} \quad . \tag{7.20}$$

Wie aus Spalte II der Tabelle 7.1 hervorgeht, war für die numerischen Werte von $\Delta\bar{\phi}$ stets $|\Delta\bar{\phi}| < 0.025$; dieser Wert ist im Wesentlichen durch die Sondenlage sowie die Thermostatisierung des Meßmediums bedingt und kann, wie die Versuchsreihen (B) und (C) zeigen, relativ klein gehalten werden.

Zur weiteren Diskussion einer potentiellen Verschiebung des Nullpunkts der Durchblutungsskala, bedingt durch Verwenden verschiedener Bezugskurven, gehen wir zunächst wieder von einer einzelnen $\dot{u}_\phi(t_i)$-Kurve aus. Bezeichnen wir die den Medien (A) bis (D) zugeordneten Parameter $\bar{\nu}$ mit $\bar{\nu}_A$, $\bar{\nu}_B$ usw., die resultierenden $\bar{\phi}$-Werte dann mit $\bar{\phi}_A$, $\bar{\phi}_B$ usw. und definieren

$$\bar{\phi}_{AB} \equiv \bar{\phi}_A - \bar{\phi}_B , \tag{7.21}$$

so ergibt sich aufgrund von Gleichung 7.17

$$\bar{\phi}_{AB} \equiv c_1 \cdot c_2 \cdot (\bar{\nu}_A - \bar{\nu}_B), \tag{7.22}$$

also eine ebenfalls bezüglich allen $\dot{u}_\phi(t_i)$-Kurven konstante Größe. Für die in Tabelle 7.1 angegebenen $\bar{\nu}$-Werte sind die

nach dem Typ der Gleichung 7.22 berechneten Verschiebungen in Zeile (a) der Tabelle 7.2 aufgeführt, während (unter Heranziehen aller $\dot{u}_{\phi}(t_i)$-Kurven) der Mittelwert der nach dem Typ der Gleichung 7.21 aus den $\bar{\phi}$-Werten selbst berechneten Verschiebungen in Zeile (b) zu finden ist.

Tab. 7.2 (Erläuterungen s. Text)

	$\bar{\phi}_{AD}$	$\bar{\phi}_{BD}$	$\bar{\phi}_{CD}$	$\bar{\phi}_{AC}$	$\bar{\phi}_{BC}$	$\bar{\phi}_{AB}$
(a)	0.125	0.021	0.183	-0.058	-0.162	0.104
(b)	0.123	0.019	0.184	-0.061	-0.165	0.104

Die geringfügigen Unterschiede von Zeile (a) gegenüber Zeile (b) erklären sich durch die Tatsache, daß bei der $\bar{\phi}$-Berechnung entsprechend Kap. 6.4 die dort beschriebene Routine 'Ermittlung und Elimination falscher Meßpunkte' den einen oder anderen Punkt der Durchblutungsgeraden unberücksichtigt läßt, dies aber bei Rechnungen gemäß Gl. 7.22 nicht relevant ist.

Da die bei allen Experimenten (und Sonden) ermittelten $\bar{\nu}$-Werte im Wertebereich $-1.43 \leq \bar{\nu} \leq -1.29$ lagen, kann man aus den Daten der während des Experiments verwendeten Bezugskurve leicht die eventuell mögliche Verschiebung eines On-line-Durchblutungswertes bei späterem Zugrundelegen der tiereigenen Bezugskurve abschätzen. Zum Beispiel läßt die Verwendung einer durch Gelatinemessungen gewonnenen mittleren Bezugskurve mit $\bar{\nu} = -1.36$ dann eine maximale Verschiebung aller Durchblutungswerte um $\pm$ 0.16 (ml Blut)$\cdot$(ml Gewebe)$^{-1}\cdot$min^{-1} erwarten; diese kann nach Abschluß des Experiments mittels Gleichung 7.22 dann exakt berechnet werden.

7.2.3 Fehlerabschätzungen

Zur Unterscheidung von dem allein aus den $\dot{u}_{o,k}(t_i)$-Kurven resultierenden Fehler $\Delta\bar{\phi}$ einer Durchblutungsbestimmung wird der Gesamtfehler einer Durchblutungsbestimmung im Weiteren mit δ bezeichnet. Nach dem Gauß'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz ist der mittlere Fehler $\delta\bar{\phi}$ der durch Gleichung 7.17 beschriebenen Größe $\bar{\phi}$ gegeben durch

$$(7.23)\quad \delta\bar{\phi} = \pm \left\{ \sum_i \left[\frac{\partial\bar{\phi}}{\partial\dot{u}_\phi(t_i)} \cdot \Delta\dot{u}_\phi(t_i) \right]^2 + \left[c_1 \cdot c_2 \cdot \Delta\bar{\nu} \right]^2 \right\}^{1/2} .$$

$\delta\bar{\phi}$ ist jedoch nicht berechenbar, da zwar der Term $\left[c_1 \cdot c_2 \cdot \Delta\bar{\nu}\right]^2$, nicht aber die $\Delta\dot{u}_\phi(t_i)$ bekannt bzw. berechenbar sind. Eine pauschale Abschätzung der $\Delta\dot{u}_\phi(t_i)$ ist nicht sinnvoll, denn diese Größen können für jeden Zeitpunkt t_i und jede $\dot{u}_\phi(t_i)$-Kurve verschieden sein.

Es bleibt damit nur noch die Möglichkeit, eine Abschätzung für $\delta\bar{\phi}$ selbst zu suchen. Die oben erwähnte Übergabe der $(t_i/y_{g,i})$-Wertepaare an die Subroutine 'GLT' zur Berechnung der Steigung und des Steigungsfehlers beinhaltet die Auffassung, die $y_{g,i}$ seien selbständige Meßergebnisse mit (nicht zusammengesetzten) Fehlern $\Delta y_{g,i}$. Wir können hier also, ausgehend von der Bestimmungsgleichung (7.16) für $\bar{\phi}$, in Analogie zu den Gleichungen 6.17 bzw. 6.18 des Kap. 6.4.1, den Ausdruck

$$(7.24)\quad \delta_A\bar{\phi} = \pm \sqrt{\sum_i (c_1 \cdot \theta_i \cdot \Delta y_{g,i})^2} = \pm \sqrt{\left(\frac{\Delta b}{s_t}\right)^2 \cdot \frac{n}{n-1}}$$

zur Fehlerbetrachtung heranziehen. Diese $\delta_A\bar{\phi}$-Fehler sind zusammen mit den zugehörigen Durchblutungswerten in den Spalten III bis IX der Tabelle 7.1 angeführt. Besonders bei Fehlern von $|\delta_A\bar{\phi}| > 0.03$ sieht man, wenn man die Zeilen (A) bis (D) vergleicht, den dominierenden Einfluß des Fehlers der $\dot{u}_\phi(t_i)$-Kurven, während in den Beispielen der Spalten III und IV in vier Fällen $|\delta_A\bar{\phi}| < |\Delta\bar{\phi}|$ zu finden

ist, jedoch nach Gleichung 7.23 stets $|\delta\bar{\phi}| \geq |\Delta\bar{\phi}|$ sein sollte. Die Ursache ist offensichtlich: Die Verwendung der Gleichung 7.24 zur Fehlerberechnung ist nicht korrekt, da die in ihr auftretende Größe $\Delta y_{g,i}$ hier aus zwei, sich gegebenenfalls zu Null aufhebenden Summanden zusammengesetzt ist, woraus im zwar unwahrscheinlichen aber möglichen Extremfall $\delta_A\bar{\phi} = 0$ resultieren könnte. Eine Fehleraufhebung oder merkliche Verkleinerung ist aber nur dann möglich, wenn zu jedem (bzw. vielen) Zeitpunkt t_i der aus der Messung in durchblutetem Gewebe und der aus der Messung in undurchblutetem Gewebe resultierende Anteil von gleicher Größenordnung ist, d.h. wenn eine $\dot{u}_\phi(t_i)$-Kurve mit sehr kleinen Fehlern vorliegt, was i.a. jedoch nicht der Fall ist. Man kann daher $|\delta_A\bar{\phi}| + |\Delta\bar{\phi}|$ als brauchbare Abschätzung für den nach Gleichung 7.23 zu berechnenden Fehler $\delta\bar{\phi}$ ansehen.

Da den verschiedenen Durchblutungsmessungen an einem einzelnen Tier stets der gleiche $\Delta\bar{\phi}$-Wert zugrunde liegt, gaben wir die beiden Fehleranteile getrennt an, d.h. für jedes Medium $\Delta\bar{\phi}$ und für jeden Durchblutungswert den mittleren relativen Fehler $(\delta_A\bar{\phi})/\bar{\phi}$. Für Durchblutungen mit $\bar{\phi} > 0.3$ (ml Blut) $\cdot$ (ml Gewebe)$^{-1}$ $\cdot$ min^{-1} lag $100 \cdot (|\Delta\bar{\phi}|+|\delta_A\bar{\phi}|)/\bar{\phi}$ i.a. bei 5-10 %, konnte jedoch bei kleineren Durchblutungen bisweilen auch die Größenordnung 20 - 30 % erreichen. - Der zur Berechnung von $\bar{\phi}^* \equiv \bar{\phi} \cdot \lambda$ notwendige Wärmeverteilungsquotient λ wird üblicherweise nicht in die Fehlerberechnung miteinbezogen, da er nur aus anderen als den zu Durchblutungsmessungen verwendeten Tieren gewonnen werden kann.

7.3 Übersicht über die zur Auswertung der Messungen erstellten Programme

Die Programmgruppe "Auswertprogramm" ist entsprechend den bisherigen Überlegungen in diesem Kapitel aufgebaut. Sie besteht aus einem Hauptprogramm 'HA', den auch bei der Programmgruppe "Meßprogramm" verwendeten Subroutinen 'GLT', 'SCOPE' und 'OSC' sowie der zusätzlichen Subroutine 'TRST'. In dieser sind die folgenden Auswertungsabschnitte, welche sowohl für die Messungen in durchblutetem als auch undurchblutetem Gewebe benötigt werden, zusammengefaßt: Nach Einlesen (PR) eines Datenblocks (s. Zeile 5 bis 13 in Tab. 6.1) wird über eine entsprechende Einstellung des Switchregisters entschieden, ob die Spannungswerte selbst ausgewertet werden oder Umrechnungen in Temperaturwerte nach Gleichung 4.3, 4.6, 4.8 bis 4.10 und ggf. deren Ausdruck erfolgen sollen. Danach läuft das im Flußdiagramm der Abb. 6.7 unter 'e' bis 'f' bezeichnete Verfahren ab, so daß am Ende der Subroutine 'TRST' die differenzierte Clearancekurve zur Verfügung steht.

Das in Abbildung 7.1 in vereinfachter Form wiedergegebene Flußdiagramm des Hauptprogramms 'HA' beinhaltet in seiner ersten Hälfte die Auswertung der $u_{o,k}(t)$-Kurven, in der zweiten Hälfte die Durchblutungsberechnung. Die Erläuterungen von Kap. 6.6 gelten hier sinngemäß, auf die explizite Angabe der numerischen Werte der Parameter J_o wurde hier verzichtet. Das Flußdiagramm ist so dargestellt, als ob stets die eine Sonde als Meß- und damit die andere Sonde als Temperaturreferenzsonde bei den Messungen verwendet worden wäre. Tatsächlich ist aber während des Experiments ein beliebiger Wechsel möglich und demgemäß 'HA' für eine parallel laufende Auswertung ausgelegt (gesteuert über den Parameter 'ID', vgl. Kap. 6.5), wodurch verhindert wird, daß z.B. eine Durchblutungsberechnung unter Verwendung der mittleren differenzierten Bezugskurve des falschen Meßkanals erfolgt.

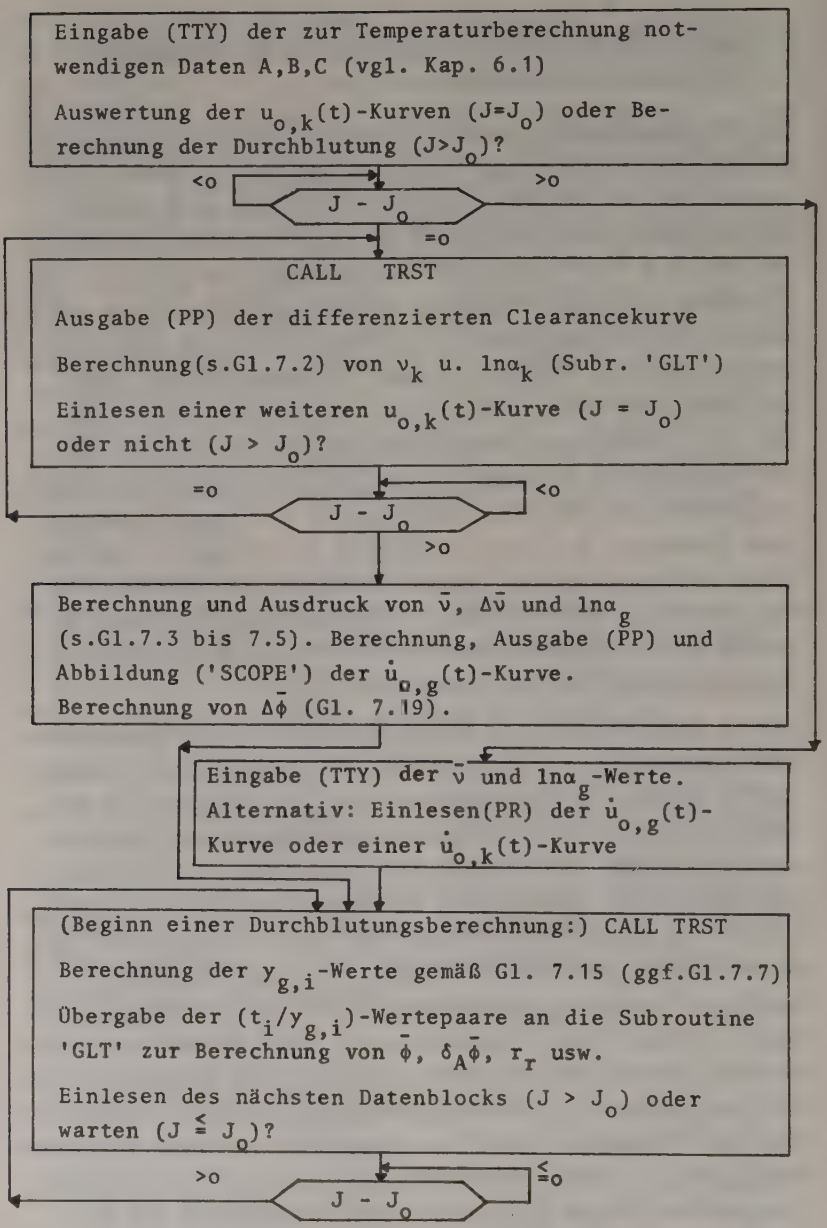


Abb. 7.1: Flußdiagramm des Programms 'HA'

8. Ergebnisse der Temperatur- und Durchblutungsbestimmungen und Diskussion

Das in den vorangehenden Kapiteln beschriebene Meß- und Auswertungsverfahren sowie die zugehörenden Computerprogramme wurden im Rahmen von Untersuchungen an der Gehirn- und Nierenrinde von narkotisierten Ferkeln sowie Untersuchungen am Cortex, Thalamus und Hypothalamus von narkotisierten Katzen entwickelt (vgl. auch APFEL und BETZ 1975). Damit wurden Durchblutungsbestimmungen in größerem Umfang möglich, welche am Thalamus und Hypothalamus (z.T. auch am Cortex) von narkotisierten und von wachen, frei beweglichen Katzen vorgenommen wurden. Diese werden im Folgenden diskutiert.

Die Messungen wurden an 7 Tieren (Körpergewicht 2.2 kg bis 2.7 kg) durchgeführt, von denen 3 Tiere nur in narkotisiertem Zustand (akutes Experiment), die übrigen Tiere über mehrere Wochen in wachem (chronisches Experiment) und abschließend z.T. ebenfalls in narkotisiertem Zustand untersucht wurden. In allen Fällen wurde die "Normal"-Durchblutung (s.u.) ermittelt, in einigen Fällen wurde zusätzlich der Einfluß von Lärm- und Lichtreizen (waches Tier) sowie der Einfluß eines erhöhten CO_2-Gehalts der Inspirationsluft (waches und narkotisiertes Tier) untersucht, wobei jeweils vor dem Einleiten solcher Maßnahmen die Durchblutungsausgangslage bekannt sein mußte. Die fortlaufend erfaßte Gewebegrundtemperatur ergab sich stets als Nebenergebnis. Im Vergleich zu anderen Methoden zur Bestimmung absoluter Durchblutungswerte erlaubt das verwendete Wärmeclearanceverfahren die beliebige und kurzfristige Wiederholbarkeit der Messungen, wodurch Durchblutungszustand und dessen Änderungen an einem einzelnen Tier wesentlich öfter und damit differenzierter untersucht werden können als bei Verwendung anderer Meßmethoden.

8.1 Messungen an wachen, frei beweglichen Tieren

Etwa 10 bis 14 Tage ("Einheilzeit") nach der Implantation der Sonden war die äußere Kopfwunde vernarbt und die Versuchstiere zeigten im Gegensatz zu dem anfänglichen apathischen Verhalten wieder ihre normale Lebhaftigkeit. Nach dieser Zeit traten auch ursprünglich vorhandene kleine und schnelle Schwankungen der Gewebegrundtemperatur nicht mehr auf. Als Ursache kann ein Abklingen der operationsbedingten entzündlichen Veränderungen und Ödeme des Gewebes, gefolgt von einer Gliazellenbildung um die Sonden herum angenommen werden (die Gliazellen hatten sich fest an die Sonden angelegt, wie man nach Abschluß eines Experiments bei der Kontrolle der Sondenlage feststellen konnte).

8.1.1 Regionale Gehirndurchblutung der ruhigen sowie der durch Lärm- oder Lichtreize oder CO_2-Expositionen beeinflußten Tiere

Durchblutung und Gewebegrundtemperaturverlauf zeigten eine empfindliche Abhängigkeit von dem spontanen und reaktiven (in seiner Intensität und Auswirkung im voraus nicht abschätzbaren) Verhalten der Versuchstiere. Zum Versuch der Trennung dieser beiden Komponenten wurde jedes Versuchstier in einen Gitterkäfig gebracht, über die Kontakte des Steckers am Schädeldach mit der Meßapparatur verbunden und weiterhin im Labor sich völlig selbst überlassen. Frühestens eine halbe Stunde später wurde mit einer Meßserie begonnen, wobei das Tier über eine Fernsehanlage vom Nebenraum aus beobachtet werden konnte, von dem aus auch die Steuerung des Experiments erfolgte. Zunächst wurden die Durchblutungswerte des äußerlich ruhig erscheinenden Versuchstiers (das Tier war hierbei wach oder döste; es saß, lag oder stand bisweilen auf) ermittelt; diese Ergebnisse werden weiterhin als "Ruhe"-Durchblutung bezeichnet. In einigen Fällen wurden ferner die Auswirkungen eines er-

höhten Erregungszustandes auf die Höhe der Durchblutung untersucht, indem ein Versuchstier erheblichen Lärm- und/oder Lichtreizen (von ca. 15 min Dauer) ausgesetzt wurde.

Die Ergebnisse der Messungen für die Zustandsbereiche "Ruhe" und "Erregung" sind in Tabelle 8.1 zusammengestellt (Mittelwerte und Standardabweichungen, vgl. $\bar{x}$ und s_x in Kap. 6.4.1). Sie zeigen, daß die Durchblutungsmittelwerte für den Zustand "Ruhe" in der gleichen Größenordnung liegen wie die von REIVICH et al. (1969b) und SOKOLOFF (1961) angegebenen und aus autoradiographischen Untersuchungen ermittelten Werte. Sie unterscheiden sich aber im Ausmaß der Standardabweichungen, worauf später (Kap. 8.1.3) noch eingegangen wird.

Tabelle 8.1: Mittelwerte und Standardabweichungen, angegeben in (ml Blut)·(ml Gewebe)$^{-1}$·min^{-1}, der Durchblutungsbestimmungen an wachen Tieren unter verschiedenen Bedingungen. In Klammern ist jeweils die Anzahl der Messungen angegeben.

	Thalamus	Hypothalamus
Sokoloff (1961) ("Normaldurchblutung")	1.03 ± 0.05 (10)	0.84 ± 0.05 (10)
Reivich et al.(1969b) ("Normaldurchblutung")	1.06 ± 0.06 (6)	0.68 ± 0.06 (6)
Eigene Untersuchungen:		
"Ruhedurchblutung"	0.97 ± 0.23 (21)	0.75 ± 0.23 (76)
Reiz: Lärm, Licht	-	0.96 ± 0.19 (31)
Reiz: 4.5 Vol.% CO_2	1.06...1.28	0.82...1.10
Reiz: 8.5 Vol.% CO_2	1.88...2.44	1.32...1.76

Tabelle 8.1 zeigt außerdem die Auswirkung erhöhter CO_2-Gehalte der Inspirationsgase auf die Höhe der Gehirndurchblutung der Versuchstiere. Bei diesen Untersuchungen befanden sich die Tiere in einer gasdichten Plexiglasrespirationskammer, der die aus Stahlflaschen entnommenen und mit Raumluft gemischten Gase nach Einstellung auf die Konzentrationen von 20 bis 25 Vol.% O_2 und 4.5 bzw. 8.5 Vol.% CO_2 zugeleitet wurden. Diese Werte wurden in der Kammer innerhalb von 3 - 5 Minuten erreicht und während der Versuche fortlaufend kontrolliert. Die Tiere zeigten nach einigen Minuten eine deutliche Hyperventilation; die Atemfrequenz erhöhte sich (von ca. $32 \cdot min^{-1}$ bei Raumluftatmung) auf $40 \cdot min^{-1}$ bis $45 \cdot min^{-1}$ bei 4.5 Vol.% CO_2-Gehalt bzw. auf $48 \cdot min^{-1}$ bis $55 \cdot min^{-1}$ bei 8.5 Vol.% CO_2-Gehalt. Abgesehen von Adaptationserscheinungen (s.u.) führten diese Experimente zu stets erhöhten, über die gesamte Reizdauer aber nicht einheitlich hohen und u.U. auch durch das Verhalten der Tiere zusätzlich beeinflußten Durchblutungswerten, weswegen in Tabelle 8.1 die Durchblutungs-Bereiche angegeben sind. Zehn Minuten nach Entlüften (2-3 min) der Kammer auf Raumluftniveau zeigten die Tiere i. allg. noch um 10 - 20 % gegenüber Raumluftatmung erhöhte Werte, welche dann allmählich wieder auf dieses Niveau absanken. Diese Experimente wurden nicht täglich und höchstens während 30 - 50 Minuten pro Tag durchgeführt. Bisweilen im Rahmen von Voruntersuchungen häufiger vorgenommene CO_2-Expositionen ergaben nach einigen Tagen keine (bei 4.5 Vol.% CO_2) oder nur wesentlich geringere Durchblutungssteigerungen (bei 8.5 Vol.% CO_2) als in Tabelle 8.1 angegeben ist, d.h. die Versuchstiere adaptierten an diese Reize. - Die Fehler (s. Kap. 7.2.3) der einzelnen Durchblutungsmessungen lagen bei Untersuchungen der Ruhedurchblutung durchschnittlich bei 6 % bis 9 %, für die übrigen Messungen im Bereich von 8 % bis 12 % und waren z.T. durch einzelne, spontan und kurzfristig auftretende Grundtemperaturschwankungen verursacht.

8.1.2 Dynamik des Gewebegrundtemperaturverlaufs

Der zeitliche Verlauf der Grundtemperaturen der die Sonden umgebenden Gewebeschichten wurde auch außerhalb der Durchblutungsmeßzeiten fortlaufend graphisch aufgezeichnet. Die Grundtemperaturen der wachen Tiere lagen innerhalb des Bereichs von 36°C bis 38.5°C, der Temperaturunterschied zwischen den gleichen Gebieten der beiden Hemisphären desselben Tieres war meistens geringer als 0.25°C, wobei i.allg. die eine Hemisphäre nahezu fortlaufend die höhere Temperatur aufwies. Im zeitlichen Verlauf der regionalen Grundtemperaturen ergaben sich (sowohl für das Thalamus- wie das Hypothalamusgebiet) Erscheinungsformen, welche sich z.T. reproduzierbar dem (ggf. reizbedingten) Tierverhalten zuordnen ließen: Das einige Zeit sich selbst überlassene, ruhig liegende oder sitzende Tier zeigte bis zu 30 Minuten dauernde Phasen (bzgl. der beiden Hemisphären nahezu identisch verlaufender) entweder konstanter oder sich etwa linear ändernder Temperaturen (um insgesamt bis zu 0.5°C). Demgegenüber ist im Beispiel der Abbildung 8.1a die zeitliche Änderung der Gehirntemperatur eines unruhig in seinem Käfig umherlaufenden, bisweilen auch durch verschiedene Raumgeräusche aufmerksam gewordenen Tieres wiedergegeben; die Größenordnung und Rhythmik dieser Temperaturänderungen konnten aber auch weit weniger ausgeprägt auftreten. Abbildung 8.1b zeigt die in ihrem Ausmaß oft reproduzierbare Gehirntemperaturänderung eines Versuchstieres beim Betreten bzw. Verlassen des Labors durch eine Person, wenn das Tier zuvor einige Zeit sich selbst überlassen war. In Abbildung 8.1c schließlich ist beispielhaft eine stets auftretende Änderung der Gehirntemperatur bei CO_2-Exposition eines Tieres gezeigt; diese fiel bei Verwenden eines 4.5 Vol.%-CO_2 enthaltenden Gasgemisches etwas geringer aus.

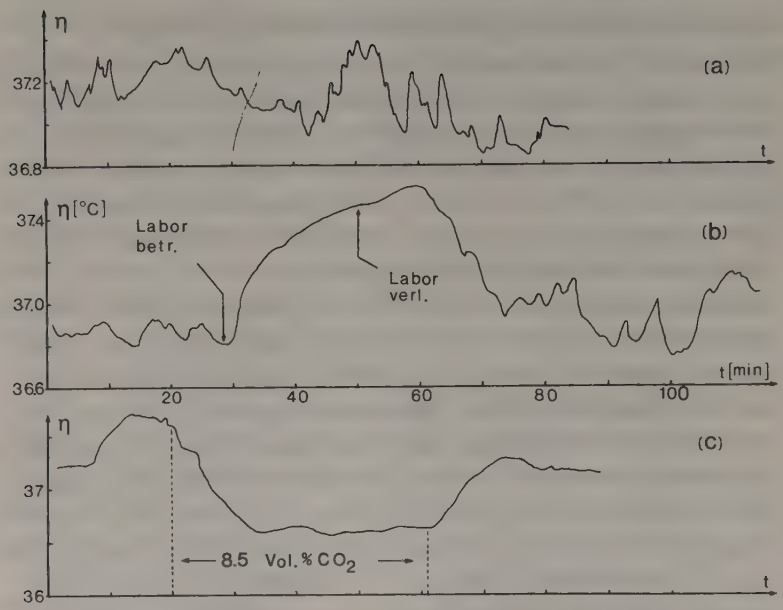


Abb. 8.1 (a) - (c): Beispiele zum Gewebegrundtemperaturverlauf (Thalamus) eines wachen, frei beweglichen Tieres (Erläuterungen s. Text).

8.1.3 Diskussion

Da während der Temperatur- und Durchblutungsmessungen im Thalamus bzw. Hypothalamus der wachen, frei beweglichen Tiere gleichzeitig keine Meßwerte anderer physiologischer Größen zur Verfügung standen, mittels deren ein jeweils vorliegender momentaner Zustand eines Tieres genauer charakterisiert werden könnte, wurden zwei Grenzfälle, d.h. äußerlich erkennbare unterschiedliche Verhaltensbereiche des Tieres untersucht. Zum einen das spontane Verhalten des isolierten Tieres, d.h. der Bereich "Ruhe",

zum anderen das diesem dann überlagerte reaktive Verhalten des Tieres auf von außen auf es einwirkende Reize, d.h. der Bereich "Erregung".

Die ruhig liegenden oder sitzenden oder kurzfristig sich bewegenden Tiere wiesen keine wesentlichen, diesen Zustandsänderungen zuordenbare Temperatur- bzw. Durchblutungsänderungen auf. Temperatur und Durchblutung ergaben nur in einigen Fällen einen gleichgerichteten zeitlichen Verlauf (z.B. Anstieg). Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren (ZESCHKE und KRASILNIKOW 1974) angegeben, welche unter Bezugnahme auf qualitative regionale Durchblutungsmessungen im Hypothalamus fanden, daß nur in etwa 20 % der Gesamtmeßzeit eine positive signifikante Korrelation zwischen Durchblutung und Temperatur bestand. - Demgegenüber war, ausgehend vom Ruhebereich, der Übergang zum Verhaltensbereich "Erregung" mit sowohl ansteigender Temperatur als auch sich erhöhender Durchblutung verbunden. Es ergab sich aber i. allg. kein zur Dauer eines Lärm- oder Lichtreizes synchroner Verlauf, d.h. kein dann gleichbleibend hoher Temperatur- oder Durchblutungswert. Sowohl während der Reizdauer allmählich wieder abnehmende als auch die Reizdauer um 10 - 20 Minuten überdauernde, überhöhte Werte konnten des öfteren beobachtet werden. Die Versuchstiere reagierten demnach eher auf plötzlich einsetzende, erhöhte Aufmerksamkeit verursachende Änderungen ihrer Umgebung als auf gleichbleibend intensive Dauerreize. Nach Meinung verschiedener Autoren scheint nicht ein äußerer Reizparameter an sich für die Reaktion des Tieres ausschlaggebend zu sein, sondern zusätzlich noch, wie weit der Reiz durch das Tier als bedeutsam erkannt wird (z.B. BETZ 1964, KANZOW und REICHEL 1967).

Sowohl für den Ruhe- als auch den Erregungsbereich können die regionalen Änderungen der Gewebetemperatur bedingt sein durch Änderungen (1.) der regionalen Wärmekonvektion (Durchblutung), (2.) der mit regionalen Stoffwechselpro-

zessen gekoppelten Wärmebildung, sowie (3.) der Temperatur des anströmenden Blutes. Welche dieser Komponenten für die beobachtete Temperaturdynamik am meisten verantwortlich ist, kann aus den vorliegenden Messungen nicht entschieden werden, da eine gleichzeitige Überlappung dieser drei, sich in der Auswirkung auf die gemessene Temperatur ggf. teilweise kompensierenden Komponenten nicht ausgeschlossen werden kann. Für weitere Experimente ist es zweckmäßig, den Einfluß der Temperatur des anströmenden Blutes fortlaufend zu erfassen, indem ein zusätzlicher Temperaturfühler in oder in die Nähe der das untersuchte Gewebegebiet hauptsächlich versorgenden Arterie, z.B. in die A. carotis, implantiert wird.

Regionale Durchblutungsänderungen stehen nach Ansicht vieler Autoren (Übersicht s. z.B. LÜBBERS 1972, BETZ 1979) in engem Zusammenhang mit Veränderungen der regionalen funktionellen Aktivität des Gehirns. Die Ursachen der Durchblutungsänderungen bei lokaler Änderung der Aktivität sind komplexer Art. Außer den aus dem Energiestoffwechsel der Zellen anfallenden, dilatierend wirkenden H^+-Ionen (Übersicht s. z.B. LÜBBERS 1972, BETZ 1979) sind die bei Aktivierung sich verändernden Konzentrationen von K^+, Ca^{2+} oder Cl^- wichtige Komponenten der Steuerung der lokalen Gefäßweite (BETZ und CSORNAI 1977, HEUSER 1978). Hinzu kommen noch Einflüsse vasoaktiver Transmitter, die unterschiedliche Wirkungen auf die Gefäßweite entfalten (BETZ 1972a, CSORNAI 1976). Solche Aktivitätsänderungen treten z.B. bei Verhaltensänderungen der Tiere auf und führen zu lokalen oder auch globalen Reaktionen der Gehirndurchblutung. Bei dem oben beschriebenen variablen spontanen bzw. reaktiven Verhalten der Versuchstiere, welchem u.U. noch Habituationsphänomene überlagert sind, fallen die Durchblutungsreaktionen situationsbedingt verschieden intensiv aus. Sie sind damit für die Größe der in Tabelle 8.1 angegebenen Standardabweichungen sicherlich mitverantwortlich. Vergleicht man diese Streubreiten mit den aus

autoradiographischen Untersuchungen (s. Tab. 8.1) resultierenden, so ist noch die Verschiedenartigkeit des experimentellen Vorgehens bei den beiden Methoden zu berücksichtigen: Während unseren Ergebnissen jeweils mehrfache Messungen an jedem Versuchstier zugrunde liegen, erlaubt jede autoradiographische Methode pro Versuchstier nur eine einmalige Durchblutungsmessung (wobei die gleichzeitige Durchblutungserfassung mehrerer Gewebegebiete allerdings im Vordergrund steht); zudem wird dort infolge eines standardisierten Versuchsablaufs (das Tier ist mechanisch fixiert, Entnahme arterieller Blutproben, danach Infusion des Indikators während genau einer Minute, anschließend Dekapitation usw., s. Kap. 1.2) u.U. stets ein relativ enger Bereich der möglichen Durchblutungszustände der wachen Tiere erfaßt, was zu kleineren Streuungen der Durchblutungswerte führt.Die jeweiligen Durchblutungsmittelwerte sind jedoch durchaus vergleichbar, wenn auch aus unseren Erfahrungen über die Reaktionen des wachen Tieres - selbst auf geringfügige Geräusche, geschweige denn Manipulationen am Tier selbst - bei Anwendung autoradiographischer Meßmethoden höhere Durchblutungswerte resultieren sollten.

Die Verwendung eines Atemgasgemisches mit erhöhtem CO_2-gehalt bewirkt einen Eingriff in die Regulationsmechanismen des Gehirnkreislaufs und beeinflußt u.a. die globale wie regionale Gehirndurchblutung. Der artifiziell erhöhte CO_2-Gehalt des Atem- und damit des Alveolargases führt zu einem Anstieg des pCO_2 im arteriellen Blut und damit zu veränderten Diffusionsprozessen zwischen Blut und Gewebe bzw. umgekehrt. Infolge der cerebralen Vasodilatation (es wird als wahrscheinlich angesehen, daß die Vasodilatation nicht durch CO_2 selbst erfolgt, sondern daß die jede CO_2-Erhöhung begleitende pH-Erniedrigung in den Gefäßwandmuskeln den adäquaten Reiz darstellt, s. z.B. BETZ 1972b) ergab sich bei den verwendeten CO_2-Konzentrationen von 4.5 Vol.% bzw. 8.5 Vol.% eine Erhöhung der Durchblutung

um ca. 25 % bzw. 110 % des Ruhedurchblutungswertes. Wiederholt durchgeführte CO_2-Expositionen der Versuchstiere führten zu einem Abflachen oder Aufhören der Durchblutungsreaktionen, dessen Ursache derzeit noch nicht eindeutig geklärt ist (Übersicht s. BETZ 1979). - Gleichzeitig zu den Durchblutungsreaktionen bewirken in der Medulla oblongata, aber auch im Aorten- und Carotisbogen befindliche H^+- bzw. CO_2-sensitive Chemorezeptoren auf nervösem Wege eine Veränderung der Atemfrequenz bzw. des Atemminutenvolumens. Die beobachtete Hyperventilation kann daher als Ursache angesehen werden für eine erhöhte Wärmeabgabe des Versuchstieres an seine Umgebung (d.h. Wärme wird abgeatmet) und damit für den angegebenen Temperaturabfall im Thalamus- und Hypothalamusgebiet.

8.2 Messungen an narkotisierten Tieren

Zur Bestimmung der regionalen Gewebedurchblutung narkotisierter Tiere wurden sowohl zuvor in chronischen Experimenten verwendete Tiere als auch andere Tiere ("akute Experimente") herangezogen. Die Untersuchungen wurden bis auf eine Ausnahme (somatosensibles Cortexgebiet) für das Hypothalamusgebiet durchgeführt. Die Narkose wurde stets durch eine intraperitoneale Nembutalinjektion eingeleitet. Nach Eintritt der Vollnarkose wurden die erforderlichen Vorbereitungen getroffen, um gleichzeitig zu den Temperatur- und Durchblutungsmessungen die fortlaufende Erfassung des mittleren arteriellen Blutdrucks sowie des endexspiratorischen CO_2-Gehalts zu ermöglichen (s. Kap. 4.4.3 und Kap. 4.4.4). Nach Anschluß der Beatmungspumpe an den Trachealkatheter wurden die Tiere mit Flaxedil relaxiert und das Atemzeitvolumen so eingestellt, daß etwa der gleiche endexspiratorische CO_2-Gehalt resultierte wie bei nicht relaxierten Tieren. Zur weiteren Aufrechterhaltung der Narkose bzw. Relaxation wurden Nembutal bzw. Flaxedil bei

Bedarf intravenös nachinjiziert. Mit den Durchblutungsmessungen wurde erst etwa zwei Stunden nach Abschluß dieser Vorbereitungen begonnen, um zumindest eine partielle Ausschaltung der Auswirkungen der Operationstraumata zu erreichen. In allen Fällen wurde die "Normal"-Durchblutung der mit Raumluft ventilierten Tiere ermittelt, in einigen Fällen wurden zusätzlich die Auswirkungen erhöhter CO_2-Gehalte der Beatmungsgase auf die Durchblutung untersucht.

8.2.1 Regionale Gehirndurchblutung und Gewebegrundtemperatur und deren Änderungen bei CO_2-Reizen

Die von Tier zu Tier unterschiedlichen Gewebegrundtemperaturen lagen in der Regel innerhalb des Bereichs von 30°C bis 36°C; sie blieben bei jedem Versuchstier innerhalb $\pm$ 1°C konstant und zeigten nur langfristige kontinuierliche Änderungen (etwa um 0.5°C über einen Zeitraum von 30 bis 50 Minuten). Der Temperaturunterschied zwischen den gleichen Gebieten der beiden Hemisphären desselben Tieres war mit bis zu 1.5°C größer als bei wachen Tieren, wobei über die ganze Versuchsdauer eine Hemisphäre stets die höhere Temperatur beibehielt.

Für "normale", d.h. keinen die Durchblutung ggf. beeinflussenden Maßnahmen ausgesetzte, tief narkotisierte und relaxierte Tiere war der zeitliche Verlauf von Durchblutung, mittlerem arteriellen Blutdruck, Gewebegrundtemperatur sowie endexspiratorischem CO_2-Gehalt meistens ähnlich dem in Abbildung 8.2 gezeigten Beispiel: Über einen Zeitraum von ca. 50 Minuten traten bei Durchblutung wie arteriellem Mitteldruck mäßige Schwankungen um einen zeitlich konstanten Mittelwert auf, während die Gewebegrundtemperatur in dieser Zeit (nur bei diesem Beispiel) etwas anstieg und der endexspiratorische CO_2-Gehalt nahezu konstant blieb.

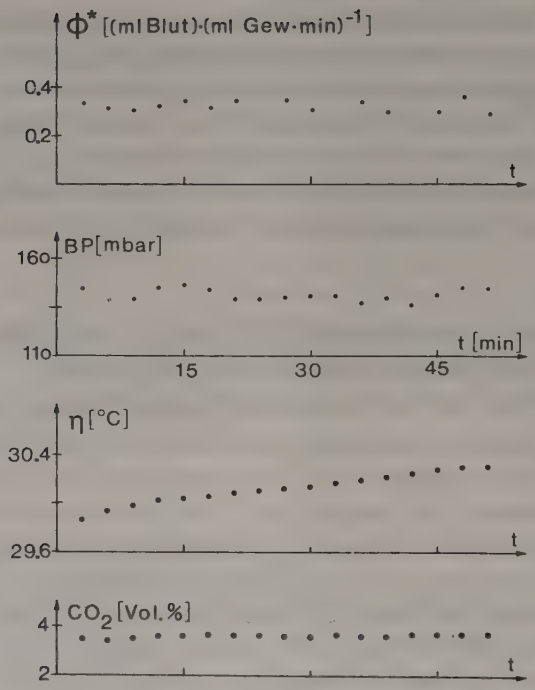


Abb. 8.2: Beispiel für den längerfristigen zeitlichen Verlauf der Hypothalamusdurchblutung (ϕ^*), des mittleren arteriellen Blutdrucks (BP), der Gewebegrundtemperatur (η) und des endexspiratorischen CO_2-Gehaltes eines narkotisierten und relaxierten Tieres. Das Durchblutungs-Meßelement wurde 14 Tage vor den Messungen implantiert.

Die Ergebnisse der Durchblutungsmessungen sind, getrennt nach akuten (a) und chronischen (c) Tieren, in Tabelle 8.2 zusammengefaßt (Mittelwerte und Standardabweichungen; in Klammern ist die Anzahl der Messungen angegeben; bei CO_2-Experimenten: Bereichsangabe, s.u.) und für das Hypothala-

musgebiet den entsprechenden, in Tabelle 8.1 angegebenen, Werten des Wachzustandes sowie den autoradiographischen Untersuchungen von SOKOLOFF (1961) gegenübergestellt. Hieraus ergibt sich:

(1.) Für das untersuchte Cortex- wie Hypothalamusgebiet lagen die mittels der Wärmeclearance bestimmten Durchblutungen deutlich tiefer als die aus den autoradiographischen Untersuchungen resultierenden Werte. Bei diesem Vergleich sind jedoch die Eigenschaften des verwendeten Narkotikums sowie das unterschiedliche experimentelle Vorgehen zu berücksichtigen (s. Kap. 8.2.2).

(2.) Messungen an akuten Tieren führten zu niedrigeren Durchblutungswerten als an chronischen Tieren. Dies ist wahrscheinlich Ausdruck einer infolge der Gewebeverletzung bzw. der Gefäßverletzungen verminderten Blutversorgung der die Sonde umgebenden Gewebeschichten. Bei weiteren Durchblutungsuntersuchungen an narkotisierten Tieren sollte daher das Meßelement längere Zeit vor Beginn der Messungen implantiert werden.

(3.) Sowohl hinsichtlich der "Normal"-Durchblutung als auch der, infolge erhöhten CO_2-Gehaltes der Beatmungsgase, erhöhten Durchblutung wiesen die narkotisierten Tiere eine im Vergleich zu den entsprechenden Verhältnissen des Wachzustandes nur etwa halb so hohe Durchblutung auf (s. letzte Spalte in Tab.8.2).

Tabelle 8.2 zeigt außerdem die Auswirkung erhöhter CO_2-Gehalte der Beatmungsgase auf die Höhe der Hypothalamusdurchblutung. Diese Experimente wurden jeweils 30 - 50 Minuten lang durchgeführt und ergaben bei 4.5 Vol.% CO_2 eine mäßige, bei 8.5 Vol.% CO_2 eine starke Durchblutungssteigerung. Hierbei trat jedoch kein über die gesamte Reizdauer gleichbleibend hoher Durchblutungsverlauf auf, weswegen in Tab. 8.2 die Bereiche der Durchblutungsänderungen angegeben sind. Abgesehen von den auch bei narko-

Tabelle 8.2: Mittelwerte und Standardabweichungen, angegeben in (ml Blut)·(ml Gewebe)$^{-1}$·min^{-1}, der Durchblutungsbestimmungen an narkotisierten und wachen Tieren unter verschiedenen Bedingungen (s. a. Text).

	Narkose	Wachzustand	Durchschnittliche prozentuale Durchblutungsänderungen (wach ≙ 100%)
SOKOLOFF(1961) Verschiedene Cortexgebiete	0.62...0.77		
Hypothalamus	0.55 ± 0.06 (6)	0.84 ± 0.05 (10)	- 35 %
Eigene Unters. Somatosensibl. Cortex (a)	0.51 ± 0.10 (25)	-	
Hypothal.(a)	0.25 ± 0.10 (59)	-	
Hypothal.(c)	0.33 ± 0.07 (57)	0.75 ± 0.23 (76)	- 56 %
Hypothal.(c) 4.5 Vol.% CO_2	0.37...0.53	0.82...1.10	- 53 %
Hypothal(c) 8.5 Vol.% CO_2	0.72...0.98	1.23...1.76	- 45 %

tisierten Tieren zu beobachtenden Adaptationserscheinungen bei mehrmaliger (notwendigerweise auch in kurzen Zeitspannen durchzuführender) Wiederholung solcher Experimente war der zeitliche Ablauf von Durchblutung, arteriellem Mitteldruck, Gewebegrundtemperatur und endexspiratorischem CO_2-Gehalt qualitativ häufig ähnlich wie im Beispiel der Abbildung 8.3 dargestellt ist: Innerhalb einiger Minuten resultierte ein Durchblutungsanstieg auf ein für die weitere Reizapplikation zwar nicht gleich bleibendes, so doch deutlich höheres Durchblutungsniveau, auf das während der anschließenden Beatmung des Tieres mit Raumluft ein allmählicher Durchblutungsabfall folgte, bis schließlich nach insgesamt 30 - 40 Minuten der Durchblutungsausgangswert wieder erreicht wurde. Während eines solchen Experiments waren stets ein geringfügiger Temperaturanstieg sowie eine Steigerung des arteriellen Mitteldrucks festzustellen, danach erreichten beide Größen etwa innerhalb der gleichen Zeitspanne wie die Durchblutung wieder ihren Ausgangswert. - Da bei Messungen an narkotisierten Tieren keine durch das Tierverhalten bedingte Störungen, insbesondere im zeitlichen Verlauf der Gewebegrundtemperatur, vorlagen, erwiesen sich die Durchblutungsfehler in der Regel geringer als bei den Messungen an wachen Tieren; sie lagen bei Bestimmung der "Normal"-Durchblutung im Bereich von 3 % bis 5 %, bei den übrigen Messungen im Bereich von 3 % bis 7 % (vgl. Kap. 7.2.3).

8.2.2 Diskussion

Bei der Diskussion der aus Untersuchungen an narkotisierten Tieren resultierenden Ergebnisse sind die Eigenschaften und die Dosierung des verwendeten Narkotikums zu berücksichtigen. Während von den gasförmigen Narkotika z.B. Äther oder Halothan in der Regel eine Steigerung der cerebralen Durchblutung hervorrufen, bewirken Barbituratinjektionen, z.B. Thiopental oder Pentobarbital (z.B. Nembutal),

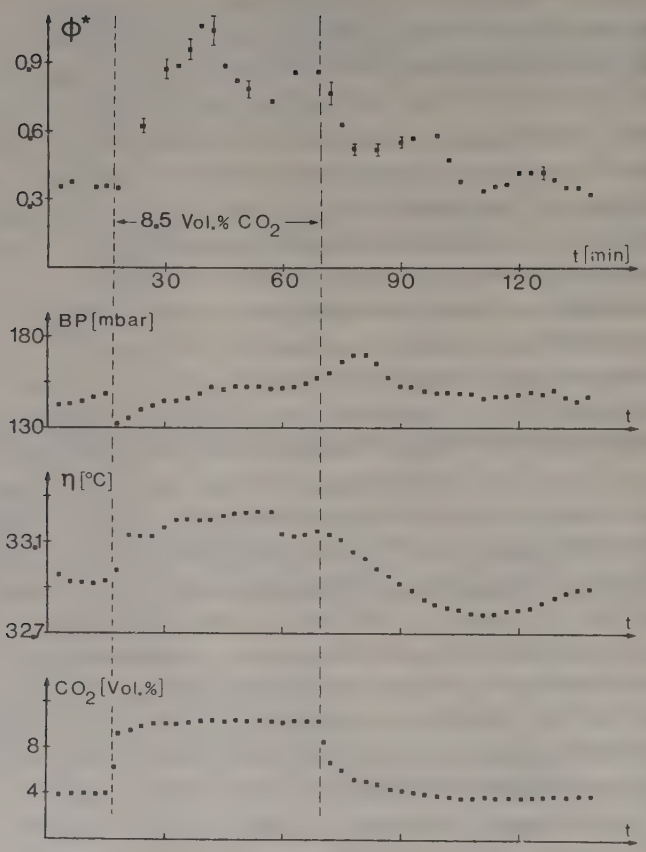


Abb. 8.3: Beispiel für den zeitlichen Verlauf der Hypothalamusdurchblutung ϕ^* (eingezeichnet sind die Fehlergrenzen, soweit darstellbar), des arteriellen Mitteldrucks (BP), der Gewebegrundtemperatur (η) und des endexspiratorischen CO_2-Gehaltes eines narkotisierten und relaxierten Tieres bei Verwenden eines Atemgasgemischs mit 8.5 Vol.% CO_2-Gehalt.

eine Verminderung (s. z.B. BETZ 1972a). Diese ist nach den autoradiographischen Untersuchungen von SOKOLOFF (1961) für die graue Hirnsubstanz regional verschieden: Die beim wachen Tier sehr unterschiedliche Durchblutung einzelner Gehirnbezirke wurde unter dem Einfluß einer flachen Thiopentalnarkose in allen untersuchten Gebieten deutlich tiefer, war aber regional weniger unterschiedlich ausgeprägt. Im Vergleich zu diesen autoradiographischen Untersuchungen ergaben unsere Wärmeclearancemessungen für das untersuchte Cortex- bzw. Hypothalamusgebiet niedrigere Durchblutungswerte. Dies war wohl weniger durch die Eigenarten des jeweiligen Meßprinzips als durch das verschiedene experimentelle Vorgehen bedingt: während dort für die Dauer der chirurgischen Eingriffe eine Äthernarkose, danach eine flache Thiopentalnarkose zur Anwendung kamen, wurde bei unseren Experimenten sowohl während der operativen Vorbereitungen als auch während der Messungen selbst eine tiefe Nembutalnarkose verwendet. Darüber hinaus dürfte die mit 30°C bis 36°C als mäßig zu bezeichnende Hypothermie der Versuchstiere einen (wenn auch untergeordneten) Einfluß haben, da diese Abweichung vom Normothermiebereich (37°C bis 38°C) zu einem mäßigen Abfall der Gehirndurchblutung führen kann (s. z.B. LÖBBERS, 1972), wahrscheinlich als Folge eines verminderten Hirnstoffwechsels.

Das Zusammenspiel zwischen der Wärmeproduktion eines Tieres und der Wärmeabgabe an seine Umgebung ist maßgeblich für die Tierkörpertemperatur. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch (trotz artifizieller Erwärmung des Tieres) die gegenüber dem Wachzustand verminderte regionale Gehirngrundtemperatur zu verstehen:
Während Barbiturate, besonders im Zentralnervensystem, zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität sowie des oxidativen Metabolismus (und der damit gekoppelten Wärmebildung) führen (s. z.B. SHARPLESS 1970), bewirkt das verwendete Relaxans Flaxedil eine Blockierung der neuromuskulären

Erregungsübertragung der Skelettmuskulatur, deren Kontraktionen eine der wesentlichen Wärmequellen des Körpers darstellen. Eine anteilmäßige quantiative Trennung dieser Auswirkungen auf die beobachtete regionale Gehirntemperatur ist aus den gleichen Gründen, welche bei der Diskussion über die Gewebegrundtemperaturänderungen des wachen Tieres bereits erläutert wurden, noch nicht möglich, so daß auch hier die Verwendung zusätzlicher Temperaturfühler bei weiteren Experimenten zweckmäßig erscheint.

Narkose und Relaxation führten nicht nur zu niedrigeren Durchblutungs- bzw. Temperaturwerten als beim Wachzustand, es fehlte hier auch infolge des Ausbleibens jeglichen spontanen wie reaktiven Tierverhaltens die dort zu beobachtende zeitliche Dynamik dieser beiden Größen. Hingegen löste ein erhöhter CO_2-Gehalt der Atemgase auch beim narkotisierten Tier eine Steigerung der Gehirndurchblutung aus, welche im wesentlichen durch die gleichen Mechanismen bedingt war wie beim wachen Tier; durch die Relaxation und die dadurch erforderliche künstliche Beatmung der Tiere war eine Hyperventilation nicht möglich, so daß ein Abfall der Gehirngrundtemperatur während der Dauer der Reize hier nicht zu beobachten war. Ein erhöhter CO_2-Partialdruck im Blut führte außerdem über eine veränderte Erregung der medullären Kreislaufzentren zu einer peripheren Vasokonstriktion und damit zu einer Steigerung des mittleren arteriellen Blutdrucks (vgl. Abb. 8.3).

9. Zusammenfassung

Es wird über ein Computer-gesteuertes Wärmeclearance-Meßverfahren berichtet, das zur Bestimmung der regionalen Durchblutung oberflächennaher (Cortex) oder tiefer liegender (Thalamus, Hypothalamus) Gehirngebiete narkotisierter und wacher, frei beweglicher Tiere geeignet ist.

Eine zur Aufnahme der Clearancekurven geeignete Meßanordnung wird beschrieben. Kleine Bauform, geringe thermische Zeitkonstante und langfristig funktionelle Stabilität sind wesentliche Eigenschaften der Meßsonden. Als Temperaturfühler werden Mikrothermistoren verwendet, die Temperaturbestimmung erfolgt als Widerstandsmessung mittels einer Wheatstone'schen Brückenschaltung. Die Abhängigkeit der Meßsignal- von der Temperaturänderung, Probleme der Temperaturdifferenzmessung sowie weitere Eigenschaften der Meßanordnung werden diskutiert.

In durchblutetem Gewebe beeinflussen konduktiver und konvektiver Wärmeabtransport aus den die geheizte Meßsonde umgebenden Gewebeschichten die zu erfassende Wärmeclearance. Aus dieser kann, zusammen mit entsprechenden Messungen in undurchblutetem Gewebe, die Durchblutung berechnet werden, angegeben in (ml Blut)·(ml Gewebe)$^{-1}$·min^{-1}. Änderungen der Gewebegrundtemperaturen während der Meßzeiten werden mit einer zweiten Sonde erfaßt und bei der Auswertung berücksichtigt. Da eine vorübergehende vollständige Drosselung der Durchblutung des zu untersuchenden Gehirngebiets ohne schwere Schädigungsfolge für das Tier nicht möglich ist, kann der Anteil der Wärmekonduktion allein nur aus Messungen am toten Tier ermittelt werden. Werden Ergebnisse von Durchblutungsmessungen bereits zu Lebzeiten des Tieres benötigt, sind zur (vorläufigen) Berechnung der Durchblutungswerte artifizielle Bezugskurven zu verwenden. Stehen später die tiereigenen Bezugskurven zur (endgültigen) Durchblutungsberechnung zur Verfügung, so kann sich eine Verschie-

bung lediglich des Nullpunktes der Durchblutungsskala ergeben. Diese potentielle Verschiebung kann anhand von Erfahrungswerten im Vorhinein abgeschätzt werden. Ein wirksames, d.h. das Berechnungsverfahren vereinfachendes, Hilfsmittel ist hierbei die Beschreibung der differenzierten Bezugskurven durch Potenzfunktionen.

Der Anwendung des verwendeten Wärmeclearanceverfahrens sind bei manueller Handhabung enge Grenzen gesetzt. Gesamtdatenmengen, subjektive Fehlermöglichkeiten bei den graphischen Auswertungen sowie die zeitlich erheblich verzögerte (> 30 min) Verfügbarkeit der vorläufigen Durchblutungsergebnisse ermöglichen keine systematischen Untersuchungen in größerem Umfang. Daher wurde zur Steuerung des Prozeßablaufs sowie zur Berechnung und Kontrolle der Zwischen- und Endergebnisse ein Digitalcomputer (HP 2114 B) eingesetzt. Dadurch kann etwa alle zwei Minuten ein neuer Meßvorgang gestartet werden und das (vorläufige) Durchblutungsergebnis steht unmittelbar (ca. 30 sec) nach Ablauf der Messung zur Verfügung. Eventuell auftretende Störungen des Meßvorgangs und ihr Einfluß auf das Durchblutungsergebnis werden erkannt, graphisch und numerisch dokumentiert sowie (soweit sinnvoll) eliminiert, wobei in der Regel subjektive Eingriffe in das Berechnungsverfahren oder den Prozeßablauf nicht erforderlich sind. Die hierzu entwickelten, thematisch oder in Form von Flußdiagrammen wiedergegebenen Programme beinhalten zwar einen festgelegten Verfahrensablauf, erlauben aber auch mittels externer Steuerungsmöglichkeiten flexible Systemhandhabungen; nach Ändern weniger Programmparameter können diese Programme auch zur Durchblutungsbestimmung anderer Gewebearten herangezogen werden.

Durch diese Verbindung des verwendeten Wärmeclearanceverfahrens mit dem Rechnersystem werden Untersuchungen möglich, bei denen die Kenntnis der Durchblutungsausgangslage Voraussetzung für den weiteren Experimentablauf ist.

Regionale Gehirndurchblutung und regionale Gewebegrundtemperatur zeigten eine empfindliche Abhängigkeit von dem spontanen und reaktiven Verhalten der wachen, frei beweglichen Versuchstiere. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, bei denen die Tiere zum einen räumlich isoliert, zum anderen äußeren Lärm- und Lichtreizen ausgesetzt waren, werden diskutiert. Des weiteren wird über akute und chronische Experimente berichtet, bei denen der Einfluß erhöhter CO_2-Konzentrationen der Atemluft auf das Durchblutungsverhalten der Tiere ermittelt wurde; abgesehen von Adaptationserscheinungen ergaben sich stets erhöhte Durchblutungswerte. Narkotisierte (Nembutal) und relaxierte (Flaxedil) Tiere zeigten (narkosebedingt) eine gegenüber dem Wachzustand erheblich verminderte und zugleich über einen längeren Untersuchungszeitraum nahezu gleichbleibende Durchblutung. Die Ergebnisse werden mit den, mittels anderer Meßverfahren ermittelten, Befunden anderer Autoren verglichen.

Das beschriebene Verfahren ist vorwiegend für Tierexperimente geeignet. Außer der einmaligen Implantation der Meßsonden sind keine weiteren Eingriffe nötig. Die Messungen an wachen, frei beweglichen Tieren können bei relativ kurzen Meßzeiten beliebig oft und über mehrere Wochen hinweg wiederholt werden.

10. Literatur

APFEL, H.
Problems in Applying Heat Clearance for Quantitative Determination of Regional Cerebral Blood Flow (rCBF).
In: COLLECTED ABSTRACTS of the papers of the 4th Conference and Exhibition on Bioengineering, Katona, Z. and Czeglédi, P. (eds.) pp. 257-258 Épitésügyi Tájékoztatási Központ, Budapest (1977)

APFEL, H., BETZ, E.
Die Verwendung der Wärmeclearance zur regionalen Durchblutungsmessung.
Biomed.Techn., Bd. 20 (Ergänz.Bd.), 157-158 (1975)

AUKLAND, D.K.
Hydrogen Polarography in Measurement of Local Blood Flow; Theoretical and Empirical Basis.
Acta Neurol.Scand. 41, Suppl. 14, 42 (1965)

BETZ, E.
Die lokale Gehirndurchblutung im akuten und chronischen Experiment.
Habilitationsschrift Marburg, 1964

BETZ, E.
Pharmakologie des Gehirnkreislaufs.
In: Der Hirnkreislauf, Gänshirt, H. (Hrsg.) Thieme-Verlag, Stuttgart (1972a) S. 417 ff.

BETZ, E.
Cerebral blood flow: Its measurement and regulation.
Physiol.Rev. 52, 595-630 (1972b)

BETZ, E.
Physiologie und Pathophysiologie der Gehirndurchblutung.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. XIV/1: Röntgendiagnostik des Zentralnervensystems I, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1979, im Druck)

BETZ, E., CSORNAI, M.
Ionic Actions on Cerebral Vessels.
Internat.Journ.Neurology 11, 243-258 (1977)

BETZ, E. und HENSEL, H.
Fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung im Innern des Gehirns bei wachen frei beweglichen Tieren.
Pflüg. Arch. 274, 608-614 (1962)

BETZ, E., INGVAR, D.H., LASSEN, N.A. and SCHMAHL, F.W.
Regional Blood Flow in the Cerebral Cortex, Measured Simultaneously by Heat and Inert Gas Clearance.
Acta Physiol. Scand. 67, 1-9 (1966)

CSORNAI, M.
The Effect of Serotonin and Norepinephrine on Pial Microcirculation.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 1230-1247 (1976)

GEIGY, J.R.
Wissenschaftliche Tabellen.
J.R. Geigy AG, Pharma, Basel, S. 556 (1969)

GERTHSEN, C., KNESER, H.O. und VOGEL, H.
Physik.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
S. 157 (1977)

GIBBS, F.A.
A Thermoelectric Blood Flow Recorder in the Form of a Needle.
Proc. Soc. Exp. Biol. 31, 141-146 (1933)

GOLENHOFEN, K., HENSEL, H. und HILDEBRANDT, G.
Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963

GRAYSON, J.
Internal Calorimetry in the Determination of the Thermal Conductivity and Blood Flow.
J. Physiol. 118, 54-72 (1952)

HENSEL, H.
Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessung im Gewebe mit einer Differential-Calorimetersonde.
Ber. ges. Physiol. 162, 360 (1953/54)

HEUSER, D.
The Significance of Cortical Extracellular H^+, K^+ and Ca^{2+} Activities for Regulation of Local Cerebral Blood Flow under Conditions of Enhanced Neuronal Activity.
In: Cerebral Vascular Smooth Muscle and its Control. Ciba Foundation Symposium 56 (new series), Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland (1978), pp. 339-353

HEWLETT-PACKARD
Operator's Guide
HP-Company, Cupertino, California (1970a)

HEWLETT-PACKARD
A Pocket Guide to Interfacing HP Computers.
HP-Company, Cupertino, California (1970b)

HØEDT-RASMUSSEN, K., SVEINSDOTTIR, E. and LASSEN, N.A.
Regional Cerebral Blood Flow in Man Determined by the Intraarterial Injection of Radioactive Inert Gas.
Circ. Res. 18, 237-247 (1966)

INGVAR, D.H.
Patterns of Brain Activity Revealed by Measurements of Regional Cerebral Blood Flow.
In: Brain Work. The Coupling of Function, Metabolism and Blood Flow in the Brain. INGVAR, D.H., LASSEN, N.A. (Eds.), Munksgaard, Copenhagen (1975) pp. 397-413

INGVAR, D.H. and LASSEN, N.A.
The Blood Flow of the Cerebral Cortex Determined by Krypton-85.
Acta Physiol. Scand. 54, 325-338 (1962)

INGVAR, D.H., LASSEN, N.A. (Eds.)
Cerebral Function, Metabolism and Circulation
Chapt. I, Munksgaard, Copenhagen (1977)

KANZOW, E. und REICHEL, K.
Apperzetiv-affektive Gefäßreaktionen in der Großhirnrinde.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 293, 19-33 (1967)

KAUTSCH, R.
Meßelektronik nichtelektrischer Größen.
Verlag E. Geyer, Bad Wörishofen, Teil 1, S. 42 (1971)

KEATINGE, W.R.
How Vascular Smooth Muscle Works.
In: Cerebral Vascular Smooth Muscle and its Control. Ciba Foundation Symposium 56 (new series), Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland (1978) pp. 9-19

KETY, S.S.
Changes in Cerebral Circulation and Oxygen Consumption which Accompany Maturation and Aging.
In: Biochemistry of the Developing Nervous System
WAELSCH, H. (Ed.), Academic Press, New York (1955)

KREYSZIG, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, Kap. 9 und
Kap. 18 (1970)

LANDAU, W.M., FREYGANG, W.H., ROLAND, L.P., SOKOLOFF, L. and KETY, S.S.
The Local Circulation of the Living Brain; Values in the Unanaesthetized and Anaesthetized Cat.
Trans.Amer.Neurol.Ass. 80, 125-129 (1955)

LUDWIGS, N.
Über eine Modifikation der Methode nach Gibbs zur lokalisierten Durchblutungsmessung des Hirngewebes und die Gültigkeit der damit erhobenen Befunde.
Pflüg. Arch. 259, 35-42 (1954)

LÜBBERS, D.W.
Physiologie der Gehirndurchblutung.
In: Der Hirnkreislauf, Gänshirt, H. (Hrsg.),
Thieme-Verlag, Stuttgart (1972) Kap. 5

LÜBBERS, W.D. and STOSSECK, K.
Quantitative Bestimmung der lokalen Durchblutung durch elektrochemisch im Gewebe erzeugten Wasserstoff.
Naturwissenschaften 57, 311 (1970)

MEINKE, H. und GUNDLACH, F.W.
Taschenbuch der Hochfrequenztechnik.
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg,
(1962) S. 672-678

MÜLLER-SCHAUENBURG, W.
Über einen Ansatz zur Trennung von Wärmeleitung und Wärmeabtransport durch das Blut - ein neues Verfahren zur quantitativen Messung der lokalen Gewebsdurchblutung.
Dissertationsschrift Tübingen 1972

MÜLLER-SCHAUENBURG, W., APFEL, H., BENZING, H. and BETZ, E.
Quantitative Measurement of Local Blood Flow With Heat Clearance.
Basic Res. Cardiol. 70, 547-567 (1975)

PERL, W.
Heat and Matter Distribution in Body Tissues and the Determination of Tissue Blood Flow by Local Heat Clearance Methods.
J. Theor. Biol. 2, 201-235 (1962)

RAUEN, H.M. (Ed.)
Biochemisches Taschenbuch.
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964) Bd. 2, S. 343

REIVICH, M., SLATER, R. and SANO, N.
Further Studies on Exponential Models of Cerebral Clearance Curves.
In: Cerebral Blood Flow, BROCK et al. (Eds.)
Springer Verlag, Berlin 1969a, pp 8-10

REIVICH, M., JEHLE, J., SOKOLOFF, L. and KETY, S.S.
Measurement of Regional Cerebral Blood Flow with Antipyrine-^{14}C in Awake Cats.
J. appl. Physiol. 27, 296-300 (1969b)

RIGSS, D.S.
The Mathematical Approach to Physiological Problems.
The M.I.T. Press, Cambridge, Massachusetts and London, England, Chapt. 9 (1972)

SEYLAZ, J.
Développment d'une méthode de mesure instantanée, localisée et semi-quantitative du débit sanguin in vivo.
Biophysik 2, 330-339 (1965)

SHARPLESS, S.K.
Hypnotics and Sedatives.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman, L.S. and Gilman, A. (Eds.), The Macmillan Company, New York (1971) Chapt. 9

SOKOLOFF, L.
Local Cerebral Circulation at Rest and During Altered Cerebral Activity Induced by Anesthesia or Visual Stimulation.
In: Regional Chemistry, Physiology and Pharmacology of the Nervous System, KETY, S.S., ELKES, J. (Eds.) Pergamon Press, Oxford (1961) pp. 107-117

WAHL, S.H. und BENZING, H.
Quantitative Bestimmung der lokalen Nierenrinden-durchblutung mit der Wärme-Clearance-Methode am Hund.
Pflüg. Arch. 335, R 89 (1972)

WODICK, R.
Möglichkeiten und Grenzen der Bestimmung der Blut-versorgung mit Hilfe der lokalen Wasserstoffclearance.
Habilitationsschrift Bochum 1973

WODICK, R., LÜBBERS, D.W. und GRUNEWALD, W.
Auswertverfahren zur Bestimmung der Organdurch-blutung nach Atmung von Wasserstoffgemischen.
Pflüg. Arch.307, R 51 (1969)

ZESCHKE, G. und KRASILNIKOW, V.G.
Veränderungen der lokalen Hirntemperatur und der lokalen Hirndurchblutung im chronischen Versuch an Katzen.
Acta Biol. Med. Germ. 32, 341-351 (1974)

ZIERLER, K.L.
Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes.
Circ. Res. 16, 309-321 (1965)

Lebenslauf

Am 12. August 1942 wurde ich, Horst Apfel, als Sohn des Bäcker- und Konditormeisters Gustav Apfel (+1944) und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Bechtel, in Heidelberg geboren. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule, anschließend das Kurfürst-Friedrich-Gymnasium (altsprachlich) in Heidelberg, an welchem ich 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Mathematik (ab Sommersemester 1963: Physik) an der Universität Heidelberg. Nach der Diplom-Vorprüfung im Sommersemester 1965 begann ich meine Diplomarbeit im Institut für Angewandte Physik ("Messungen der komplexen Dielektrizitätskonstanten von reinem flüssigen NH_3 sowie flüssigen NH_3-Elektrolyt-Lösungen einiger Alkalihalogenide im Frequenzbereich von 23 GHz bis 70 GHz"; Prof. Dr. K. Tamm). Die Diplomprüfung legte ich im Dezember 1969 ab. Seit März 1970 bin ich Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle, seit Oktober 1974 wissenschaftlicher Angestellter am Physiologischen Institut (Lehrstuhl I) der Universität Tübingen. Hier ermöglichte mir Herr Prof. Dr. E. Betz neben anderer wissenschaftlicher Tätigkeit auch die Anfertigung (Mitte 1973 bis Anfang 1979) der vorliegenden Dissertation: "Ein Computergesteuertes Verfahren zur quantitativen Bestimmung der regionalen Gehirndurchblutung narkotisierter und wacher, frei beweglicher Versuchstiere mittels Wärmeclearance".

Meine akademischen Lehrer an den Universitäten Heidelberg und Tübingen waren die Professoren und Dozenten: Becke, Bos, Daniel, Elsässer, Fricke, Haxel, Hofmann, Jörgens, Köthe, Kopfermann, Lindenberger, Maaß, Mayer, Nastold, Otten, Penselin, Penzlin, Schmelzer, Seifert, Stech, Tamm, Tillmann, Weidenmüller, Weiß, Wessel (Heidelberg); Betz, Breitling, Gönnenwein, Jacob, Krüger (Tübingen).

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Forststraße 58 Telefon 0711/610641-42
7000 Stuttgart 1

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Forststraße 58 Telefon 0711/610641-42
7000 Stuttgart 1